




SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google


Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA



KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Unter Mitwirkung der Herren:

Aaser-Kristiania; **Abderhalden**-Halle; **Arneth**-Münster; **Axenfeld**-Freiburg i. Br.; **v. Behring**-Marburg; **Bertelsmann**-Kassel; **Bruck**-Altona; **Brunner**-München; **De la Camp**-Freiburg; **Chiari**-Strassburg; **Deycke**-Lübeck; **Flügge**-Berlin; **Fränkel**-Hamburg; **Fromme**-Berlin; **Fülleborn**-Hamburg; **Hamburger**-Wien; **Henkel**-Jena; **v. Herff**-Basel; **Herxheimer**-Wiesbaden; **v. Hippel**-Halle; **Hirsch**-Göttingen; **I. Holmgren**-Stockholm; **A. Holst**-Kristiania; **P. Holst**-Kristiania; **Kirchner**-Berlin; **Kocher**-Bern; **Kümmell**-Hamburg; **Küttner**-Breslau; **Landsteiner**-Wien; **Metchnikoff**-Paris; **Neisser**-Breslau; **Nocht**-Hamburg; **v. Noorden**-Wien; **Opitz**-Giessen; **Pässler**-Dresden; **Payr**-Leipzig; **Petterson**-Stockholm; **Paul H. Römer**-Greifswald; **Rostoski**-Dresden; **Rumpel**-Hamburg; **Sahli**-Bern; **Schlossmann**-Düsseldorf; **Schmidt**-Halle: **Schwalbe**-Rostock; **Seifert**-Würzburg; **Sellheim**-Tübingen; **Simmonds**-Hamburg; **Stöckel**-Kiel; **v. Strümpell**-Leipzig; **Sudeck**-Hamburg; **Tendeloo**-Leiden; **Uffenheimer**-München; **Unna**-Hamburg; **Veit**-Halle; **v. Wassermann**-Berlin; **Wenckebach**-Strassburg; **Winter**-Königsberg i. Pr.; **Zangemeister**-Marburg; **Zieler**-Würzburg

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

■■■■

Band V.

Mit 4 Tafeln, 3 Abbildungen und 30 Kurven im Text.

■■■■

WÜRZBURG
Curt Kabitzsch Verlag.
1917



Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G. Würzburg.

Inhalt des V. Bandes.

Originale: Seite

Ausgegeben am 15. September 1916.

V. Band, Heft 1. Einzelpreis Mk. 12.–.

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

V. Band, Heft 1.

WÜRZBURG

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler

1916

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen Arbeiten behält sich der Verlag [illegible] Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis [illegible] Sonderdrucke unberechnet geliefert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung [illegible] der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der gesetzlichen Schutzfrist vor.

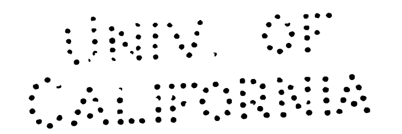
Die

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

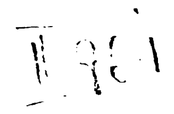
erscheinen **in Bänden** von je 30—35 Bogen zum **Preise von Mk. 20.—** und zwar **zwanglos in Heften**, die auch **einzeln zu erhöhten Preisen** abgegeben werden. Bei Nachbezug der bis jetzt vollständig vorliegenden 3 Bände wird ein ermässigter Preis eingeräumt. Dem Illustrationsmaterial wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Probehefte vermitteln alle besseren Buchhandlungen, event. wende man sich direkt an

Curt Kabitzsch Verlag, Würzburg,
Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler.

Inhalt des vorliegenden 1. Heftes vom V. Band:



Aus dem Seuchenlazarett Hochstriess, Hilfslazarett des Festungslazarettes Danzig.
(Chefarzt: Herr Marine-Generaloberarzt Dr. Böse.)



Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber.

Von

Stabsarzt Professor Dr. **Bruno Wolff**, Rostock,
seiner Zeit leitender Arzt des Hilfslazaretts Hochstriess,
jetzt Regimentsarzt im Felde.

Mit 48 Fieberkurven im Text und 4 von Herrn Generaloberarzt Dr. Böse aufgenommenen Farben- und schwarzweissen Photographien auf Tafeln (siehe Anhang).

In der Geschichte der Seuchen wird die Fleckfieberepidemie des Frühjahres 1915 wohl zweifellos ihren besonderen Platz einnehmen, nicht nur wegen der grossen weltgeschichtlichen Ereignisse, in deren Verlauf sie fiel, sondern auch deshalb, weil es inmitten aller gewaltigen Aufgaben des Krieges überall bei uns gelungen ist, durch eigenartige, grosszügig und energisch durchgeführte Bekämpfungsmassnahmen die aus dem Osten eingeschleppte und fast ausschliesslich unter den russischen Kriegsgefangenen ausgebrochene Krankheit auf enge Herde zu beschränken und der Seuche in verhältnismässig kurzer Zeit Herr zu werden.

Trotzdem aber das Fleckfieber als solches innerhalb Deutschlands nur eine historische Erscheinung bleiben wird, ist zu erwarten, dass die während des Krieges in den deutschen Lazaretten und Kriegsgefangenenlagern bei der Beobachtung der Krankheit gesammelten Erfahrungen einen dauernden Wert behalten werden; denn zu der epidemiologischen Bedeutung des Fleckfiebers kommt hinzu, dass sein charakteristisches klinisches Bild sowohl wie auch gewisse, erst während der letzten Jahre durch E. Fränkel genauer erforschte pathologisch-anatomische Veränderungen von einem hervorragenden allgemein-pathologischen Interesse sind.





Es dürfte daher berechtigt sein, Beobachtungen aus den verschiedenen Lazaretten der Allgemeinheit zugänglich zu machen und zu versuchen, im folgenden auch auf Grund der im Seuchenlazarett Hochstriess gesammelten Erfahrungen einen kleinen Beitrag zur Kenntnis des Fleckfiebers zu liefern.

Dabei erübrigt es sich wohl, in der vorliegenden Mitteilung ein systematisches Bild des Fleckfiebers zu entwerfen; denn Jochmann (8), Brauer (1), Kirstein (9) u. a. haben in wertvollen, während des Krieges veröffentlichten Arbeiten die Erscheinungen des Fleckfiebers bereits eingehend und anschaulich vor Augen geführt, und unser Material könnte in den allgemeinen Zügen lediglich zur Bestätigung der Schilderungen der soeben genannten Autoren dienen.

Ich will mich deshalb hier im wesentlichen auf die Erörterung derjenigen einzelnen Punkte beschränken, deren Kenntnis sich durch unsere Beobachtungen etwas erweitern lässt.

Es handelt sich dabei hauptsächlich um:

a) einige statistische Angaben,
b) die Temperaturkurven in unseren Fällen,
c) die Pulskurven,
d) eine Anzahl von Blutuntersuchungen,
e) Beobachtungen hinsichtlich des Auftretens von Gangrän, von Körperhöhlenergüssen und Ödemen,
f) therapeutische Erfahrungen,
g) Todesfälle und Obduktionsbefunde.

Nur folgendes sei in allgemeiner Hinsicht noch kurz vorausgeschickt:

Überblickt man in grossen Zügen die Reihe der Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie, so gewinnt man wohl den Eindruck, dass es kaum eine Krankheit geben mag, bei der das typische Bild klarer und umschriebener vor Augen tritt, als bei dieser; denn der meist plötzliche Krankheitsbeginn, der schnelle Temperaturanstieg, die fast immer wiederkehrenden Klagen über heftige Kopfschmerzen, das gedunsene Gesicht, die geröteten Konjunktiven, die eigentümlich gelb verfärbte Zunge mit ihrem scharf abgegrenzten, himbeerfarbenen Rande und ebensolcher Spitze (vgl. Abb. 1), das ausgedehnte Exanthem, das langdauernde hohe Fieber, die schwere Benommenheit, darauf der schnelle Temperaturabfall, die Hautschuppung („Radiergummizeichen“ — Brauer) und schliesslich die Rekonvaleszenz mit noch lange bestehender grosser allgemeiner Schwäche

und Anämie geben dieser Krankheit ein ungemein charakteristisches Gepräge.

Sieht man sich aber andererseits die Beobachtungen in ihren Einzelheiten des genaueren an, so zeigt sich, dass auch das Fleckfieber eine keineswegs geringe Mannigfaltigkeit in seinem Verlauf aufweist und dass die Abweichungen der einzelnen Fälle voneinander doch recht grosse sind.

Das gilt zunächst ganz im allgemeinen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und der Prognose; denn es ist kaum zu bezweifeln, dass auch beim Fleckfieber neben schwersten Fällen ganz leichte vorkommen, die ambulant verlaufen und sich dadurch der Beobachtung des Arztes entziehen können. Anzunehmen ist natürlich, dass hierbei — ebenso wie bei anderen Infektionskrankheiten auch — sowohl Unterschiede in der Virulenz und Quantität des Krankheitsgiftes, wie auch verschieden grosse Empfänglichkeit und Widerstandskraft der einzelnen Individuen eine Rolle spielen.

Die Mannigfaltigkeit des Fleckfiebers zeigt sich aber weiterhin auch, wenn man die einzelnen Symptome für sich ins Auge fasst, z. B. die Ausdehnung und Art des Exanthems, die Komplikationen u. a.

Ganz besonders deutlich treten, wie im folgenden noch näher erläutert werden soll, die Unterschiede der Krankheitsfälle bei dem Vergleich einer grösseren Anzahl von Temperaturkurven zutage (siehe unter b). Das verdient um so mehr Beachtung, weil im grossen und ganzen gerade der Verlauf des Fiebers beim Fleckfieber als sehr charakteristisch angesehen werden darf.

a) Statistische Angaben.

Statistisch sei kurz bemerkt, dass in das Seuchenlazarett Hochstriess am 26. März 1915 ein russischer Kriegsgefangener als der erste in Danzig an Fleckfieber Erkrankte eingeliefert wurde. Die Seuche machte dann unter den russischen Gefangenen im Kriegsgefangenenlager am Troyl (Danzig) zunächst sehr rasche Fortschritte, und dementsprechend stieg auch schnell die Zahl der von dort in das Lazarett Überführten. Am 14. April wurden 37 fleckfieberverdächtige Gefangene, am 15. April deren 40 eingeliefert. Ein Teil der Kranken musste in den hierauf folgenden Wochen wegen Überfüllung des Lazaretts im Lager am Troyl zurückbehalten, dort abgesondert und dort behandelt werden.

Entsprechend den im Gefangenenlager inzwischen mit grösster Energie durchgeführten Entlausungsmassnahmen liess die Ausbreitung



der Krankheit jedoch schon gegen Ende April nach. Im Juni war die Seuche im Erlöschen und im Juli wurden als letzte nur noch zwei Fleckfieberfälle in das Lazarett aufgenommen.

Im ganzen betrug die Anzahl der während der Epidemie im Lazarett behandelten Fälle, soweit bei ihnen mit Sicherheit oder wenigstens mit Wahrscheinlichkeit[1]) die Diagnose auf „Fleckfieber" gestellt werden konnte (Gruppe I), 285.

Ausserdem kamen 29 Fälle vor (Gruppe II), in denen ein eigentlicher Fleckfieberverlauf nicht -- (oder wenigstens nicht mit hinreichender Sicherheit) — beobachtet wurde und auch anamnestisch nicht festzustellen war.

Es handelte sich dabei aber um eigentümliche Erkrankungen, unter denen wir, trotz dieses negativen Befundes, wenigstens einen Teil doch mit der Fleckfieberepidemie in Zusammenhang bringen zu müssen glaubten. Die Gründe, die zu dieser Annahme führten, bedürfen allerdings im folgenden noch der Kritik (siehe unter e).

Gekennzeichnet waren die hierbei in Betracht kommenden Fälle teils durch Einsetzen von Gangrän an einzelnen Körperstellen, teils durch Auftreten von Hautödemen und zuweilen auch durch mehr oder weniger starke Körperhöhlenergüsse (wie Ascites und Pleuratranssudate).

Die Mortalität war unter den Fällen der Gruppe I — (Fleckfieber mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit diagnostiziert) — verhältnismässig gering. Es starben 6 = 2,1%, und ausserdem einer an Tuberkulose ca. 3 Monate nach überstandenem Fleckfieber. Will man diesen letzteren Fall mitrechnen, so betrug die Mortalität der Gruppe I: 2,5%.

Unter den Beobachtungen der Gruppe II, bei denen, wie erwähnt, ein eigentlicher Fleckfieberverlauf nicht (oder nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit) festzustellen war, starben dagegen 9 = 31,0%.

Zählt man beide Gruppen zusammen, so starben unter 314 Fällen 15 = 4,8%[2]) (bzw. einschliesslich des ca. 3 Monate nach dem Fleckfieber an Tuberkulose Verstorbenen 16 = 5,1%).

Unter diesen insgesamt 314 Fällen befanden sich nur 2 deutsche Soldaten; die übrigen waren Kriegsgefangene. Bei beiden deutschen

---

[1]) Diese Einschränkung muss bei einer Krankheit, deren Erreger man noch nicht kennt, wohl jedenfalls hinzugefügt werden.

[2]) Jochmann sagt: „Die Prognose des Fleckfiebers ist verschieden je nach den Epidemien. Man rechnet in Kriegszeiten, wo die äusseren Verhältnisse relativ ungünstig sind, 10—15% Mortalität."

Soldaten handelte es sich um einen regulären Fleckfieberverlauf (Gruppe I, siehe oben). Der eine war ein Krankenwärter, der sich jedenfalls bei der Pflege russischer Gefangener in einem anderen Lazarett angesteckt hatte. Der andere kam fleckfieberkrank und verwundet aus dem Felde. Beide genasen.

Unter den im hiesigen Lazarett beschäftigten deutschen Krankenwärtern und den Ärzten ist eine Infektion an Fleckfieber nicht vorgekommen.

Auch die zur Pflege ihrer Landsleute herangezogenen russischen Feldschere sind, soweit sie gesund hierher kamen, verschont geblieben.

Einige hierher aus dem Gefangenenlager erkrankt eingelieferte russische Feldschere wurden nach ihrer Genesung mit als Pfleger beschäftigt.

Zwei Kriegsgefangene, die, anscheinend gesund, in das Lazarett als Dolmetscher aufgenommen waren, erkrankten an Fleckfieber nur wenige Tage nach ihrer Aufnahme, so dass nicht sicher ist, ob sie nicht bereits infiziert waren, als sie hierher kamen. Beide genasen.

Zwei andere Gefangene dagegen, die bei Beginn der Epidemie „zur Beobachtung auf Fleckfieber", gemeinsam mit den ersten Fleckfieberkranken, in das Lazarett überführt wurden, zeigten erst 2 bis 3 Wochen nach ihrer Aufnahme die typischen Krankheitserscheinungen. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass diese beiden Leute erst im Lazarett die Ansteckung erlitten haben; auch sie sind genesen.

Die übrigen nur „zur Beobachtung auf Fleckfieber" hier eingelieferten Leute — etwa 175 an der Zahl — sind gesund geblieben, soweit nicht anderweitige Erkrankungen, wie Ruhr, Malaria, Tuberkulose, Sepsis, Verwundungen u. a. bei ihnen vorlagen und soweit nicht bei einigen zweifelhaften Fällen die Symptome so undeutlich waren, dass die Diagnose auf Fleckfieber nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit gestellt werden konnte.

b) Temperaturkurven.

Über den Temperaturverlauf beim Fleckfieber sagt Brauer (1): „Die Temperatur bleibt auch nach dem Ausbruche des Exanthems unverändert. Meist besteht eine hohe Kontinua von 39—40° oder höher. Oft aber ist, selbst bei den schweren Fällen, der Fieberverlauf nicht regelmässig und auch weniger hoch. Es treten unregelmässige Schwankungen auf. Man darf also keineswegs darauf rechnen, dass die Fleckfieberkurve stets den typischen



Verlauf nimmt." . . . . . „In typischen Fällen bleibt die hohe Kontinua meist 10—12 Tage bestehen, um dann etwa im Verlaufe von 2—4 Tagen lytisch abzufallen." „Gelegentlich sieht man Pseudokrisen, die wohl auch mit Schüttelfrost einhergehen können."

Wir wollen bei unserer Besprechung vier Perioden der Temperaturkurve unterscheiden, die sich meist ziemlich scharf voneinander abgrenzen lassen, nämlich:

1. die Periode des Fieberanstiegs,
2. die Periode des mehr oder weniger kontinuierlichen, meist in den Grenzen zwischen 39° und 40° sich bewegenden Fiebers,
3. die Periode des Fieberabstiegs,
4. die Temperaturperiode der Rekonvaleszenz.

(Den Fieberanstieg genau festzustellen hat man allerdings nur verhältnismässig selten Gelegenheit, da viele Patienten erst später in die Beobachtung gelangen.)

Im folgenden soll nun zuerst eine Reihe einzelner im hiesigen Lazarett aufgezeichneter Fieberkurven wiedergegeben und erläutert werden.

Alsdann wollen wir die Erfahrungen in einigen allgemeinen Sätzen zusammenzufassen suchen.

I.

(Fiebertafel 1—5.)

Die zunächst folgenden fünf Kurven sind aus einer grösseren Anzahl ähnlicher ausgewählt. Ihre weitgehende Übereinstimmung untereinander springt deutlich in die Augen.

Sie geben, man darf wohl sagen, das eigentlich typische Aussehen einer Fleckfieberkurve wieder.

Die Art des Fieberanstieges (Periode 1, siehe oben) konnte bei diesen fünf Patienten allerdings nicht mit festgestellt werden. Dafür zeigen die Fälle aber besonders anschaulich das gleichmässige, eine Reihe von Tagen währende Fieber der 2. Periode mit seinen sehr regelmässigen Tagesschwankungen. Die Abendtemperatur weist im allgemeinen einen Anstieg von etwa 0,8° gegenüber der Morgentemperatur auf.

Im Fall 1 war der Patient, als er in das Lazarett kam, angeblich bereits seit drei Tagen krank. Das gleichmässig hohe Fieber dauerte noch fünf Tage; dann begann der Abstieg — mithin nach im ganzen etwa acht Krankheitstagen.



Im Fall 2, in dem der Patient angeblich schon seit fünf Tagen krank war, trat der Temperaturabstieg nach im ganzen etwa zehn Krankheitstagen ein. In Fall 5 ergibt die entsprechende Berechnung etwa den 13. Tag.

Regelmässig wie der Verlauf der zweiten war in den hier in Rede stehenden typischen Fällen auch der Verlauf der dritten Periode (Periode des Fieberabstieges):

Stets erfolgte der Abstieg staffelförmig, und zwar ging unter regelmässiger Abnahme einerseits der Morgen- und andererseits der Abendtemperatur in Fall 1 die Körperwärme innerhalb von $5^1/_2$ Tagen von 40^0 abends auf $36{,}6^0$ morgens herunter. — In Fall 2 erfolgte der staffelförmige Abstieg in $4^1/_2$ Tagen von 40^0 abends auf $36{,}5^0$ morgens.

Ähnlich sind die Fälle 3 und 4 verlaufen, doch ist hinsichtlich Beobachtung 4 der grosse Unterschied zwischen Morgen- und Abend-temperatur ($38{,}0^0$ morgens — $39{,}6^0$ abends) während des Abstieges erwähnenswert. In Fall 5 erfolgte der Abstieg nur teilweise staffelförmig, teilweise dagegen unter ständigem allmählichen Herabgleiten der Temperatur in der Weise, dass am 25. Mai (siehe die Kurve) die Morgentemperatur höher als die des Abends, diese wiederum höher als die nächste Morgentemperatur war.

Die letztere Eigentümlichkeit verdient Beachtung, weil wir ihr in den folgenden Kurven noch mehrfach begegnen werden (siehe unter III).

Die 4. Periode (Periode der Rekonvaleszenz) schliesslich ergab in all diesen fünf Beobachtungen sehr gleichmässige Temperaturen zwischen $36{,}0^0$ und $37{,}0^0$.

Im übrigen sei zu den Fällen 1—5 noch bemerkt, dass sie sämtlich ohne erhebliche sonstige Störungen verliefen. Einige Male bestand Bronchitis, wie man sie fast als zum typischen Bilde des Fleckfiebers hinzugehörig betrachten kann.

In Fall 5 war das Sensorium zeitweilig etwas getrübt.

In Fall 4 trat bei Beginn des Temperaturabstieges ein Ödem des Hodensackes auf, das später wieder zurückging.

(Eiweiss war dabei im Urin nicht nachweisbar, doch zeigte sich im weiteren Verlauf ein systolisches Geräusch an der Herzspitze.)

Alle fünf Patienten genasen.

Im ganzen kann man die fünf Fälle (1—5) als relativ leichte Erkrankungen bezeichnen.



Fiebertafel 1.

Name, Dienstgrad: *F. B.*

Truppenteil:

191*5* Monat *Juni-Juli*

Nr. des Hauptkrankenbuchs *1945.*

Krankheit: *Fleckfieber.*

Monatstag	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11.
Krankheitstag																					
Tageszeit																					

A. P. W.
90 190 42,0
180
80 170 41,0
160
70 150 40,0
140
60 130 39,0
120
50 110 38,0
100
40 90 37,9
80
30 70 36,0
60
20 50 35,0
40
10 30 34,0
Bäder
Stühle

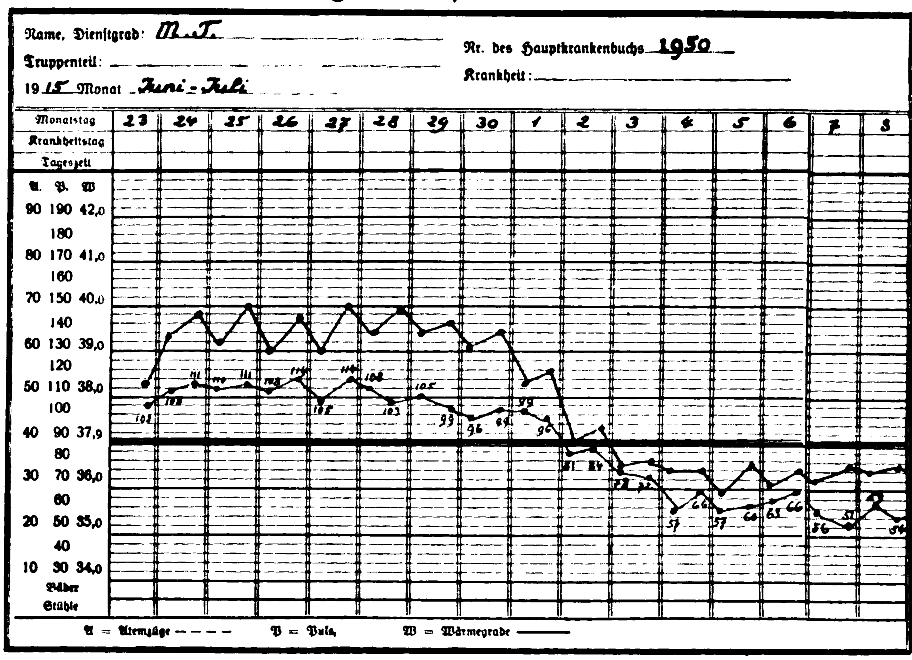
A = Atemzüge – – – – P = Puls —— W = Wärmegrade ——

Druck Oscar Laurer Nr., Danzig

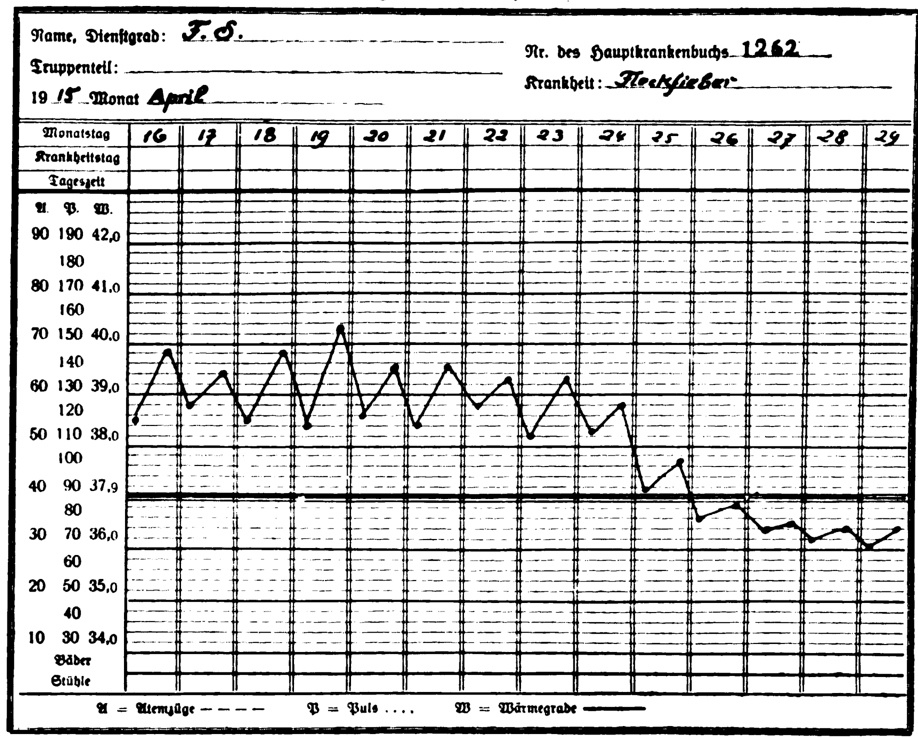




Fiebertafel. 2.

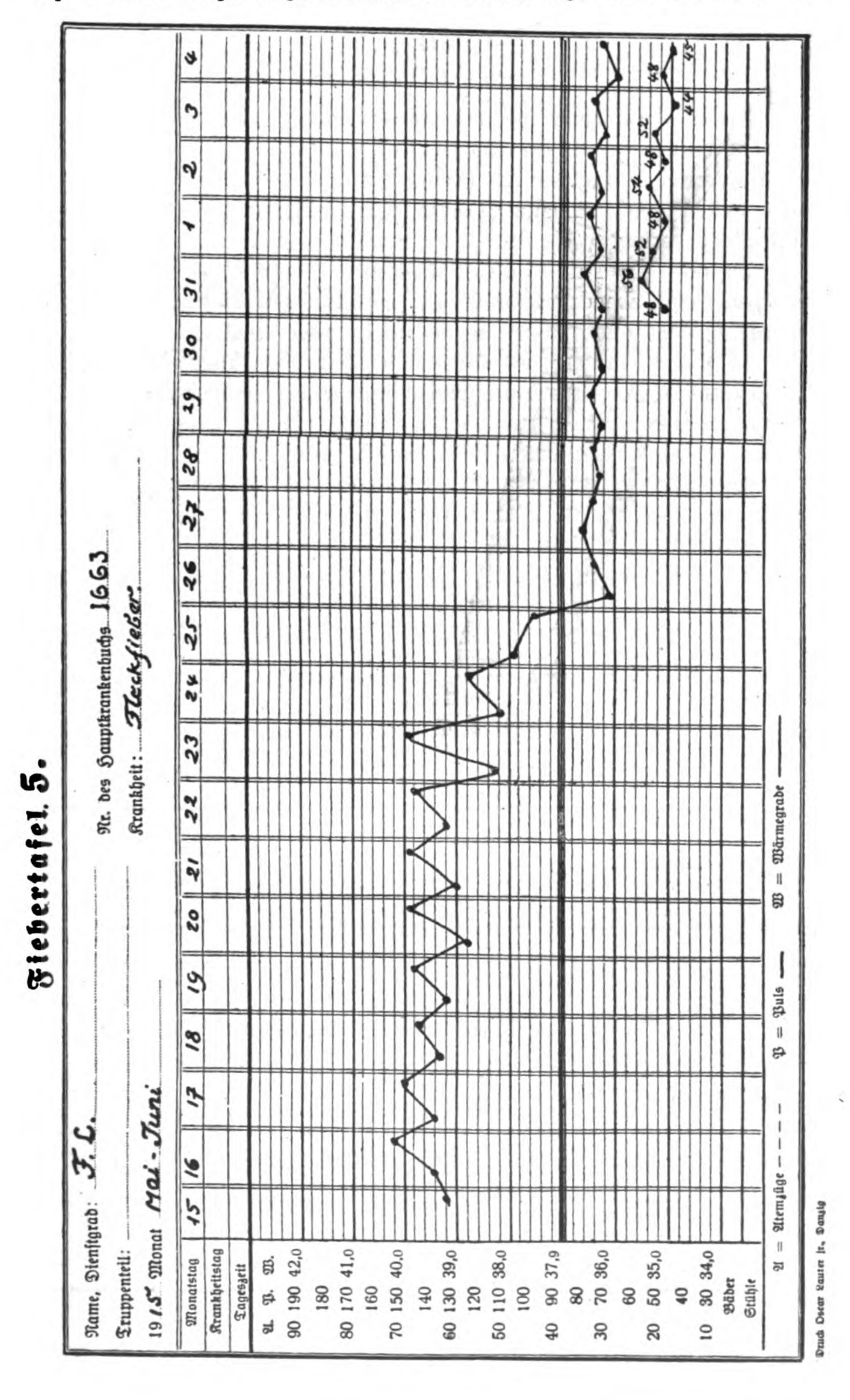


Fiebertafel. 3.



Fiebertafel 4.




Fiebertafel 5.
Name, Dienstgrad: F. L.
Truppenteil:
1915 Monat Mai-Juni
Nr. des Hauptkrankenbuchs 1663
Krankheit: Fleckfieber
Monatstag
Krankheitstag
Tageszeit
15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4
A. P. W.
90 190 42,0
180
80 170 41,0
160
70 150 40,0
140
60 130 39,0
120
50 110 38,0
100
40 90 37,0
80
30 70 36,0
60
20 50 35,0
40
10 30 34,0
Bäder
Stühle
A = Atemzüge - - - -
P = Puls ——
W = Wärmegrade ——

II.

(Fiebertafel 6—8.)

Etwas abweichend von dem Fieberverlauf in Fall 1—5 war der in den Fällen 6—8. Die Tagesschwankungen während des kontinuierlichen Fiebers (2. Periode) waren hier, im Vergleich zu den Fällen 1—5, andauernd oder wenigstens an einzelnen Tagen auffallend gering.

So blieb in Fall 6 die Temperatur vom 6. Mai bis 11. Mai morgens und abends ziemlich auf der gleichen Höhe; sie betrug morgens nicht unter 39,8⁰, abends nicht über 40,4⁰.

In Fall 8 war an vier aufeinander folgenden Tagen die Abendtemperatur sogar vollständig gleich der Morgentemperatur.

Der Fieberabstieg war auch in diesen Fällen teils ein staffelförmiger, teils ein allmählicher, geradliniger.

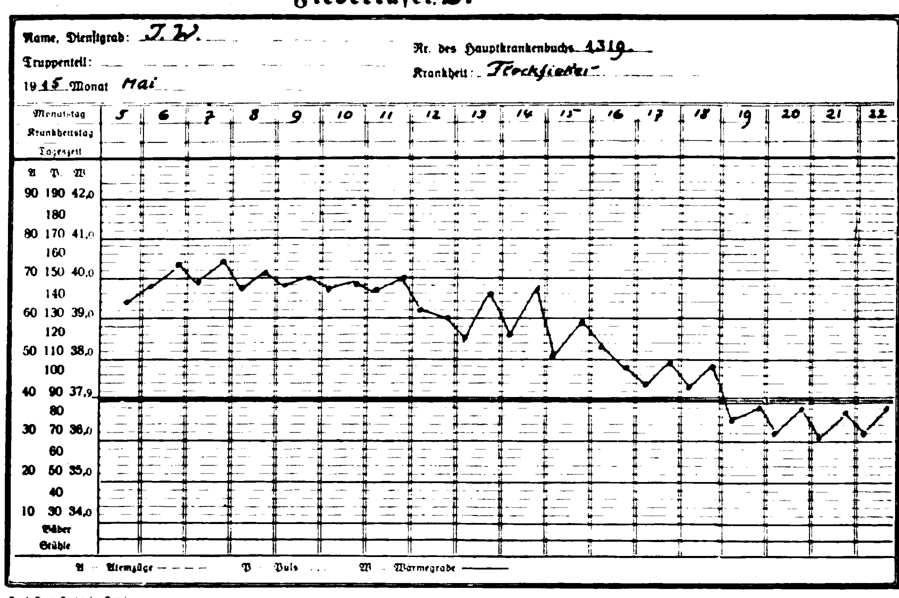
Die Rekonvaleszenz zeigte, wiederum sehr gleichmässig, Temperaturen zwischen 36,0⁰ und 37,0⁰, vereinzelt allerdings in Fall 5 nur 35,8⁰.

Zu Beobachtung 7 und 8 sei noch erwähnt, dass es sich um schwere Krankheitsfälle handelte, in denen hochgradige Benommenheit, Delirien und tonische oder tonisch-klonische Muskelkontraktionen bestanden.

In Fall 6 bestand Bronchitis.

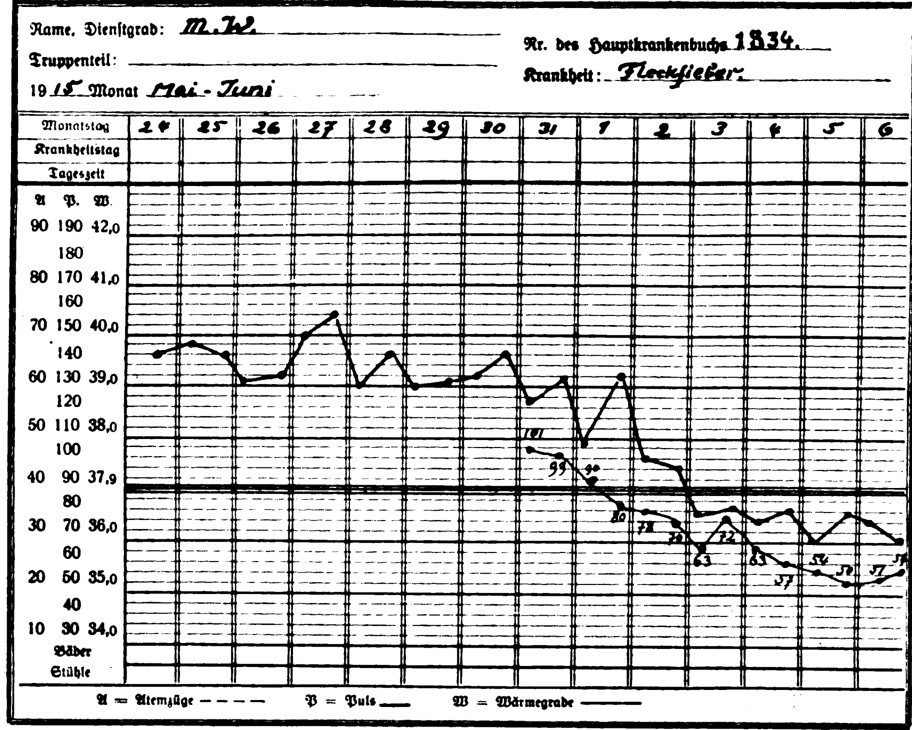
Alle drei Patienten genasen.

Fiebertafel. 6.

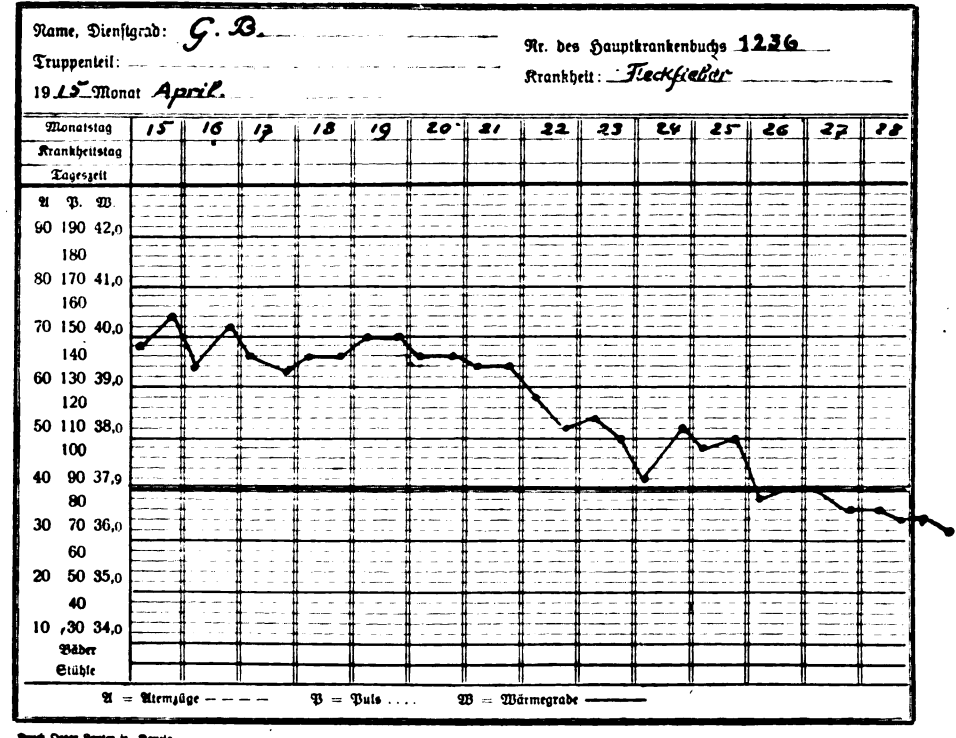




Fiebertafel. 7.



Fiebertafel. 8.



III.

(Fiebertafel 9—14.)

Die nun folgenden Fiebertafeln (9—14) sollen im besonderen dazu dienen, die Ablaufsmöglichkeiten der dritten Periode (Periode des Fieberabstieges) noch weiterhin zu beleuchten:

Die bisherigen Kurven (1—8) zeigten meistens einen staffelförmigen Abfall des Fiebers, entsprechend dem, wie er in der grossen Mehrzahl unserer Fälle gefunden wurde.

Im Gegensatz dazu weist Fall 9 nach einem gleichmässig hohen Kontinua-Fieber einen fast geradlinigen, ganz allmählichen Abstieg der Körperwärme auf. Innerhalb von $4^1/_2$ Tagen ging hier die Temperatur langsam von 41,0⁰ auf 36,8⁰ herunter und zwar in der Weise, dass an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die Morgentemperaturen höher als die des kommenden Abends, diese wiederum höher als die des nächsten Morgens waren.

Auf das nicht seltene Vorkommen dieser letzteren Eigentümlichkeit beim Temperaturabstieg ist schon oben hingewiesen worden.

Ganz ähnlich war es auch in Beobachtung 10.

Wiederum ganz anders dagegen ist das Bild der Fälle 11—14; denn für diese war ein ausgesprochener kritischer Temperatursturz charakteristisch.

So sank in Fall 12 die Temperatur mit einem Male von 39,4⁰ abends auf 36,2⁰ morgens, und in Fall 13 sogar von 39,8⁰ auf 36,2⁰. (Ähnliches zeigt auch der weiter unten wiedergegebene Fall 27.)

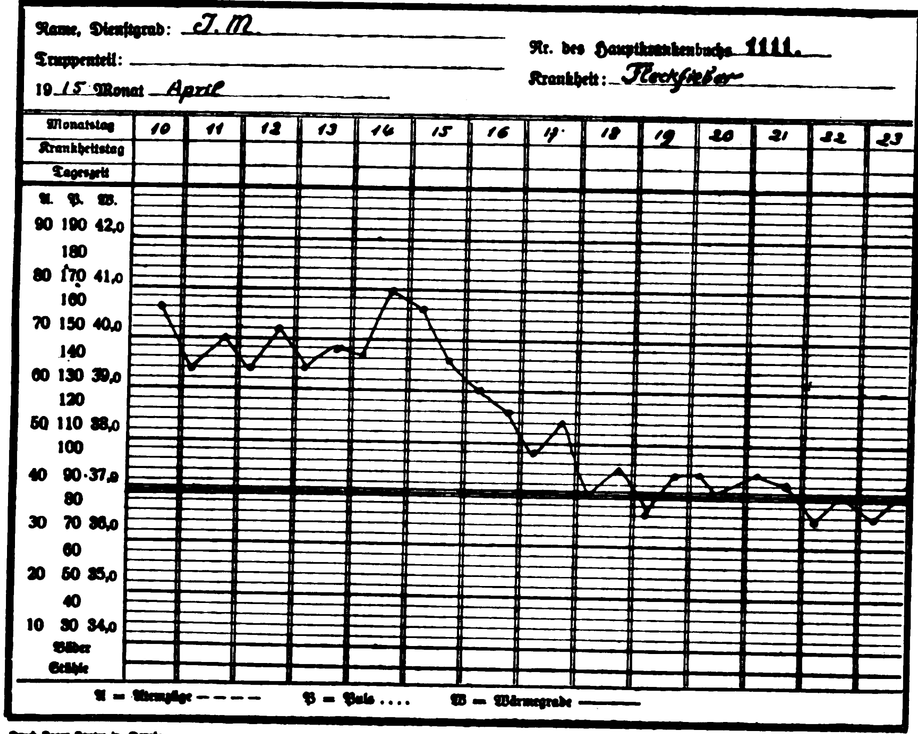
Alle sechs Fälle (9—14) kamen zur Genesung.

Hervorhebung verdienen die klinischen Erscheinungen in Fall 12:

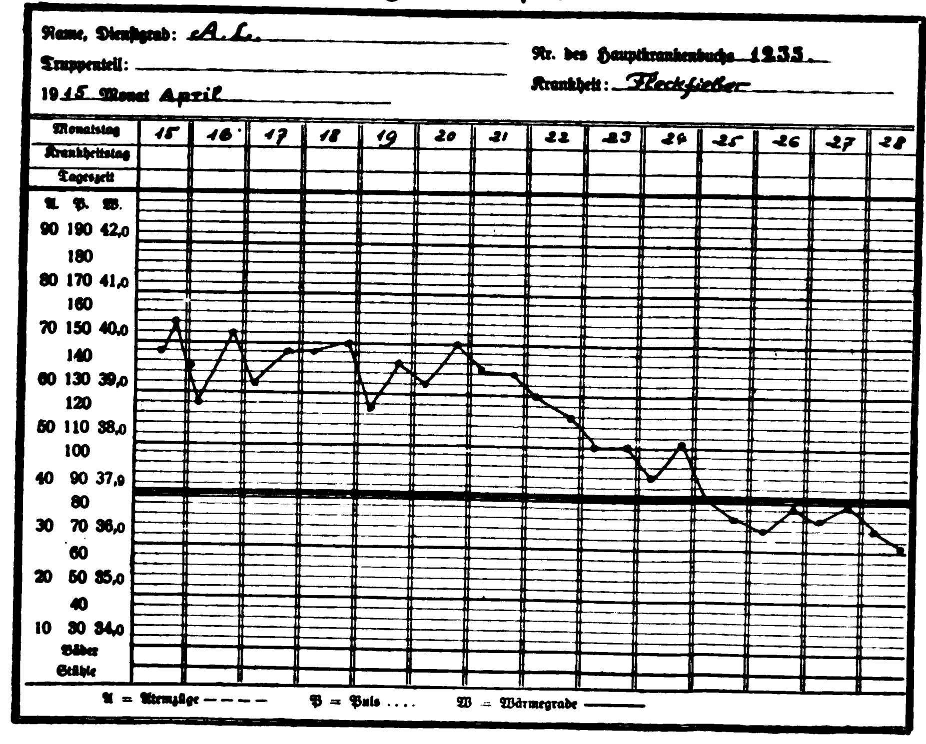
Hier bestand hochgradige Benommenheit während der Fieberperiode. Die Benommenheit dauerte in geringerem Masse auch nach der Entfieberung noch einige Tage an. Am 29. Mai (vgl. die Fiebertafel) stellten sich unter erneutem Temperaturanstieg ein Ödem der Augenlider sowie der Füsse und Ascites ein. Im Urin fand sich kein Eiweiss. Am 9. Juni waren Ödeme und Ascites nicht mehr nachzuweisen. Der Patient wurde später gesund entlassen.

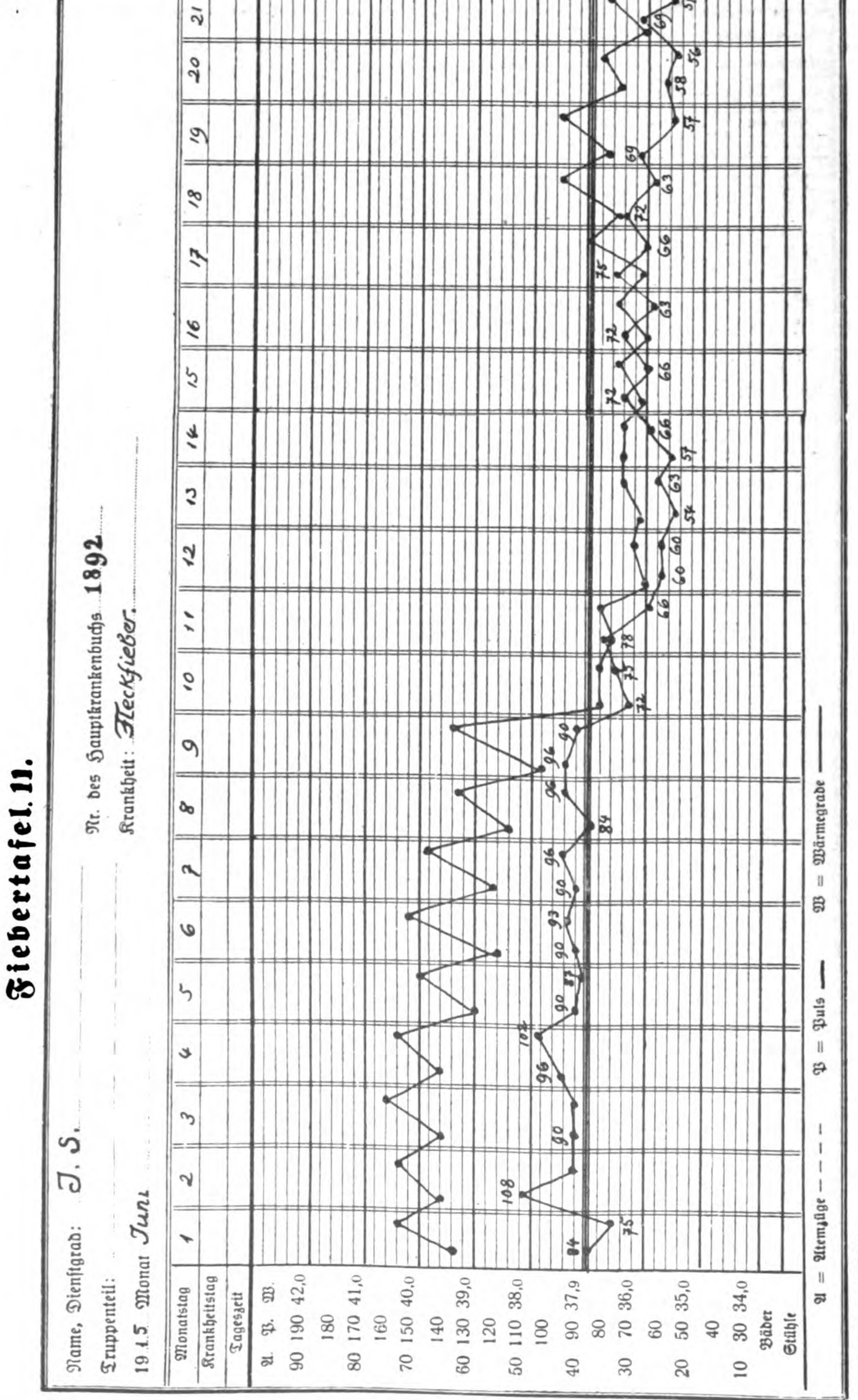


Fiebertafel 9.

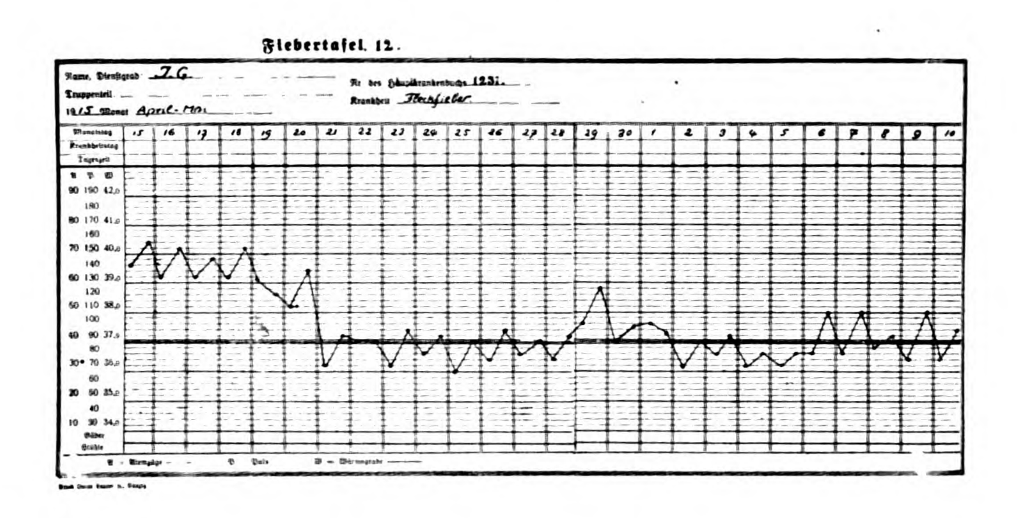


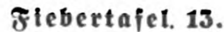
Fiebertafel 10.

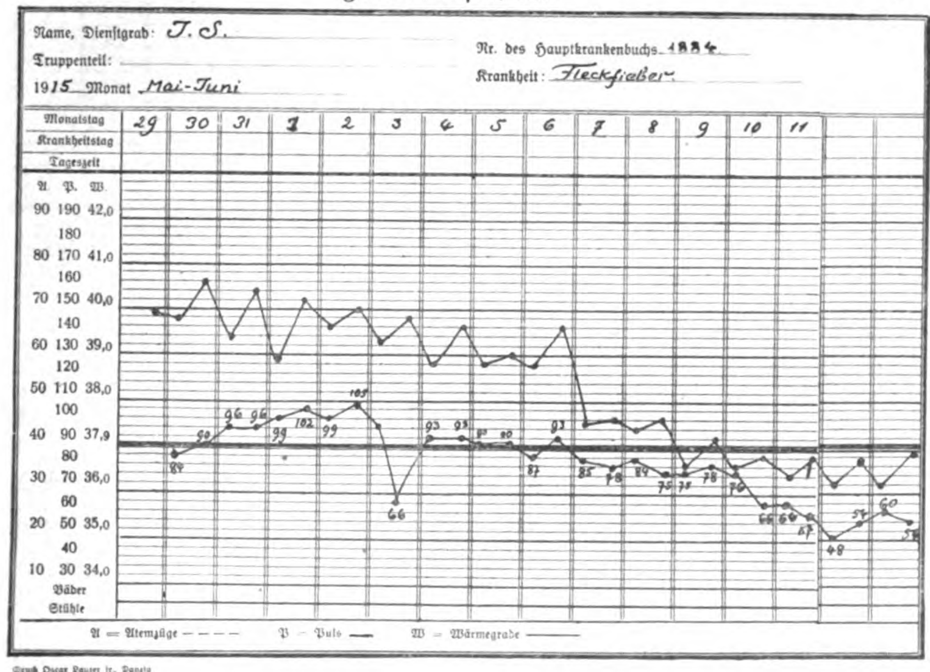




Fiebertafel 11.
Name, Dienstgrad: J. S.
Truppenteil:
1915 Monat Juni
Nr. des Hauptkrankenbuchs 1892
Krankheit: Fleckfieber.
Monatstag
Krankheitstag
Tageszeit
A. P. W.
Bäder
Stühle
A = Atemzüge - - - - P = Puls —— W = Wärmegrade ——

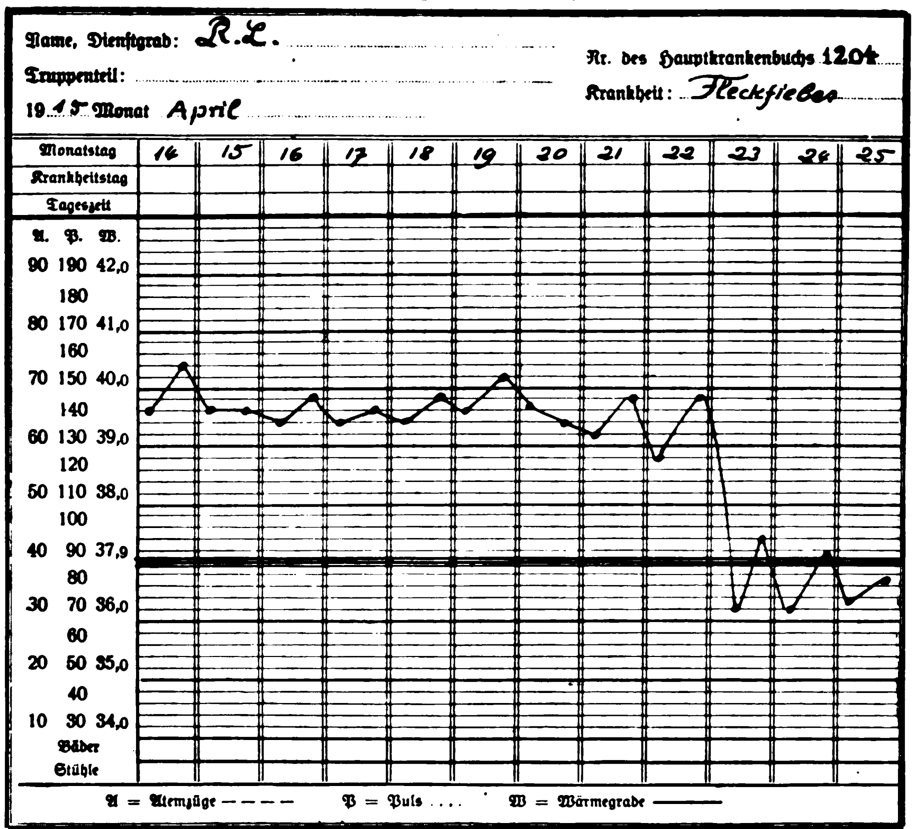



Fiebertafel. 13.





Fiebertafel. 14.



Druck Oscar Sauter jr., Danzig

IV.

(Fiebertafel 15—23.)

Die Kurven 15—23 illustrieren das nicht seltene Vorkommen von Remissionen (Zacken in der Kurve) und von Pseudokrisen im Verlauf des Fleckfiebers.

Lindner (11) hat kürzlich in der Wiener medizinischen Gesellschaft „die schon von Wunderlich erwähnte Remission am siebenten Krankheitstage“ beim Fleckfieber erörtert, die auch von ihm selbst einige Male beobachtet wurde.

Das Vorkommen einer solchen Remission, wenn nicht genau, so doch ungefähr am siebenten Krankheitstage, ist auch in unseren Kurven 15, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 zu erkennen.

Indessen stellen sich die Remissionen auch zu anderen Zeiten ein:

So findet sich in Fall 14 eine starke Remission bereits an einem der ersten Tage und ausserdem eine solche am Ende der Periode des kontinuierlichen Fiebers.

Auf die Remissionen im Beginn der Erkrankung werden wir bei genauerer Besprechung der ersten Fieberperiode (siehe V, Fiebertafel 24—34) unten noch im besonderen zurückkommen.

Auch Fall 23 zeigt eine Pseudokrise mit tiefem Herabsinken der Temperatur um die Zeit gegen Ende des Fiebers.

In Fall 20 finden sich drei tiefe Remissionen.

Drei Remissionen, eine bei Beginn, eine geringere in der Mitte und eine am Ende der Fieberzeit bemerkt man auch in der weiter unten abgebildeten Kurve 36.

Worauf diese Remissionen und Pseudokrisen in einzelnen Fällen beruhen, lässt sich vorerst nicht entscheiden. Bemerkenswert aber ist, dass gerade unter der Zahl dieser Beobachtungen mit Remissionen und Pseudokrisen verhältnismässig viele waren, in denen die Kranken besonders schwere Bewusstseinsstörungen zeigten:

Patient 16 war am 4. Mai (vgl. die Kurve) — vor Einsetzen der starken Remission — benommen und unruhig. Die Unruhe hielt auch während der Remission noch an.

Auch in Fall 19 bestand Bewusstseinsstörung und grosse Unruhe.

Fall 20 verlief unter ausserordentlich schweren Erscheinungen. Die Benommenheit dauerte hier vom 12. Mai bis einschliesslich zum 18. Mai (vgl. die Kurve). Es folgte dann eine langdauernde, grosse allgemeine Schwäche.

Auch Fall 21 ging einher mit schweren Delirien des Kranken, der im Fieber gelegentlich aus dem Bett heraussprang und tobte[1]).

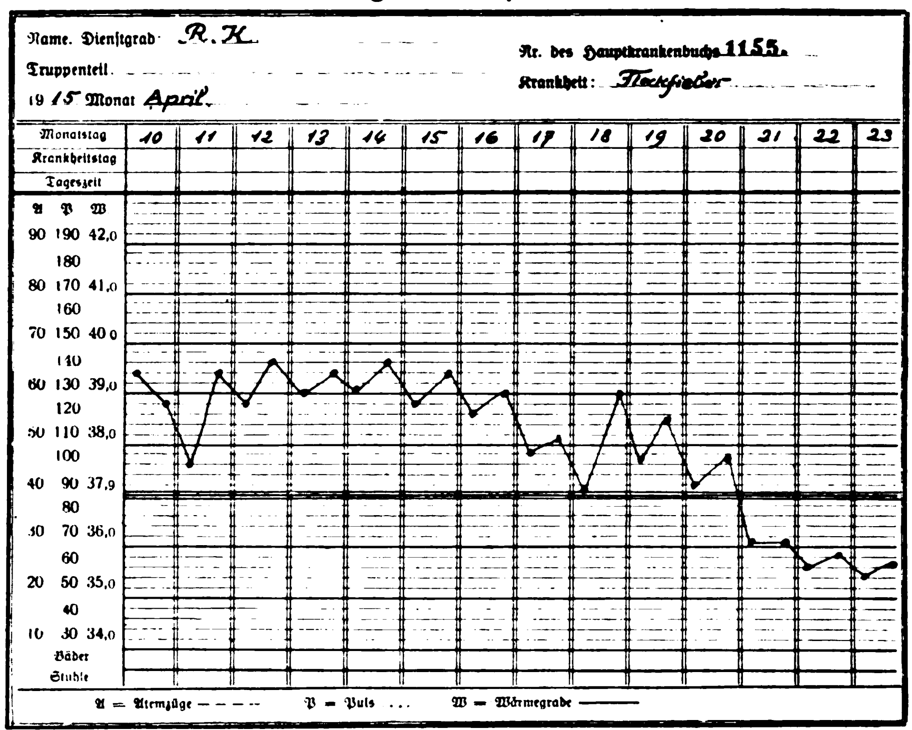
Alle neun Patienten kamen schliesslich zur Genesung.

---

[1]) Siehe auch unten die Angaben über Fall 36, in dem sich ebenfalls drei Remissionen fanden (S. 32).



Fiebertafel. 15.

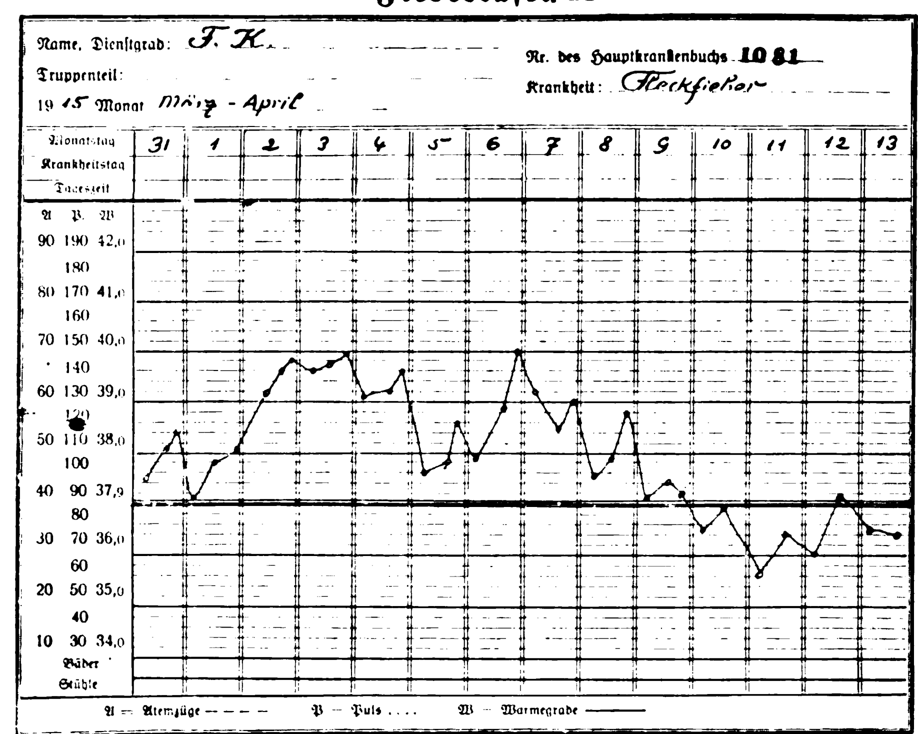


Name. Dienstgrad: *R. K.*
Truppenteil.
19 *15* Monat *April.*
Nr. des Hauptkrankenbuchs **1155.**
Krankheit: *Fleckfieber*

Monatstag	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Krankheitstag														
Tageszeit														

Druck Oscar Sauter jr., Danzig

Fiebertafel. 16.

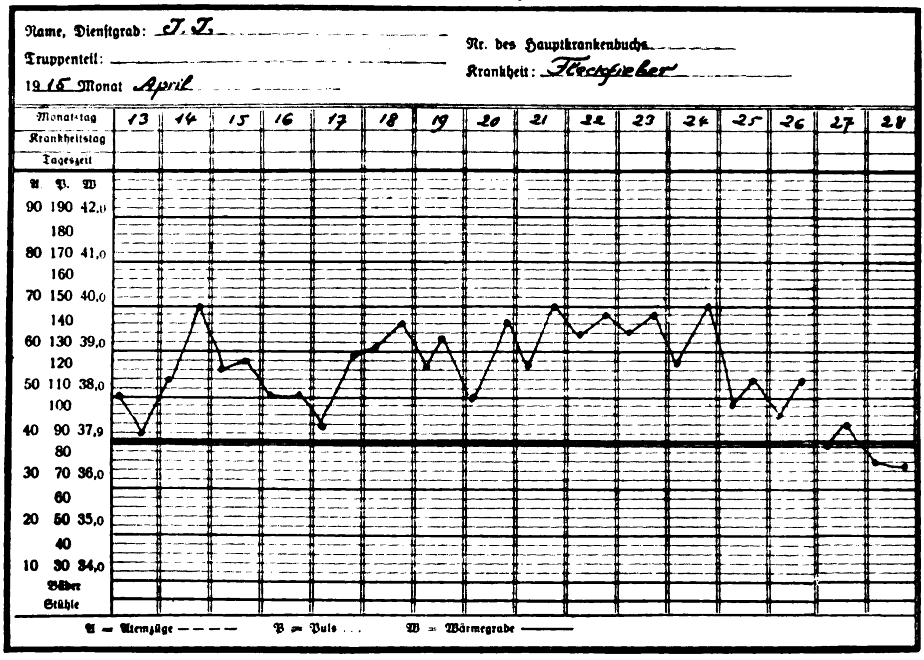


Name. Dienstgrad: *F. K.*
Truppenteil:
19 *15* Monat *März - April*
Nr. des Hauptkrankenbuchs **1081**
Krankheit: *Fleckfieber*

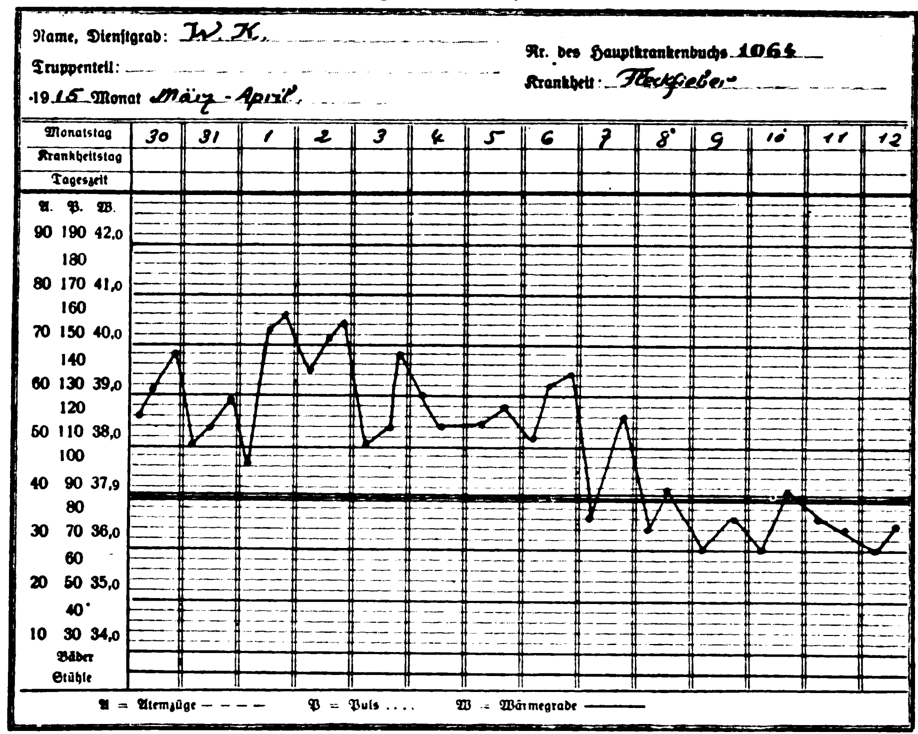
Monatstag	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Krankheitstag														
Tageszeit														



Fiebertafel 17.

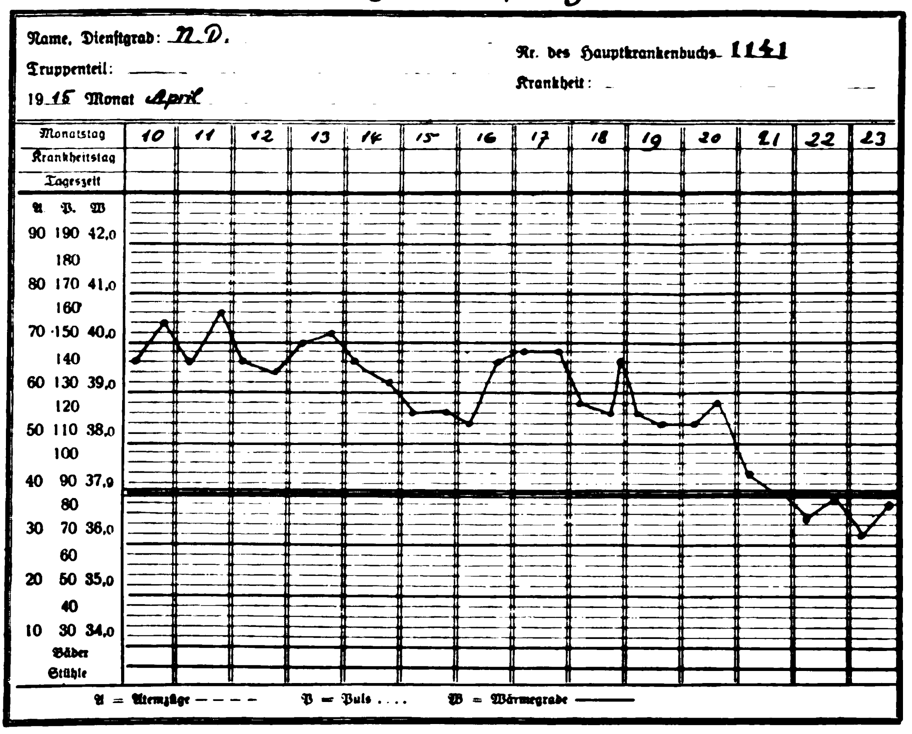


Fiebertafel 18

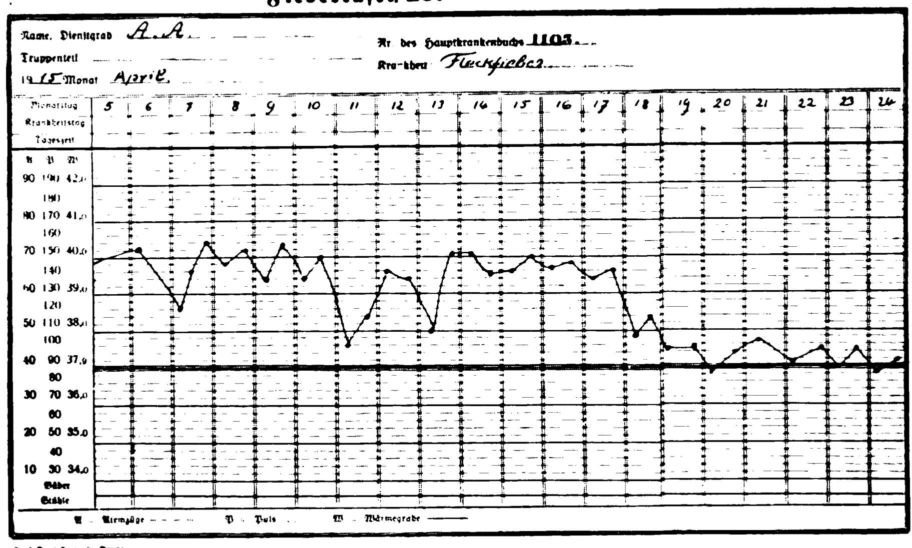




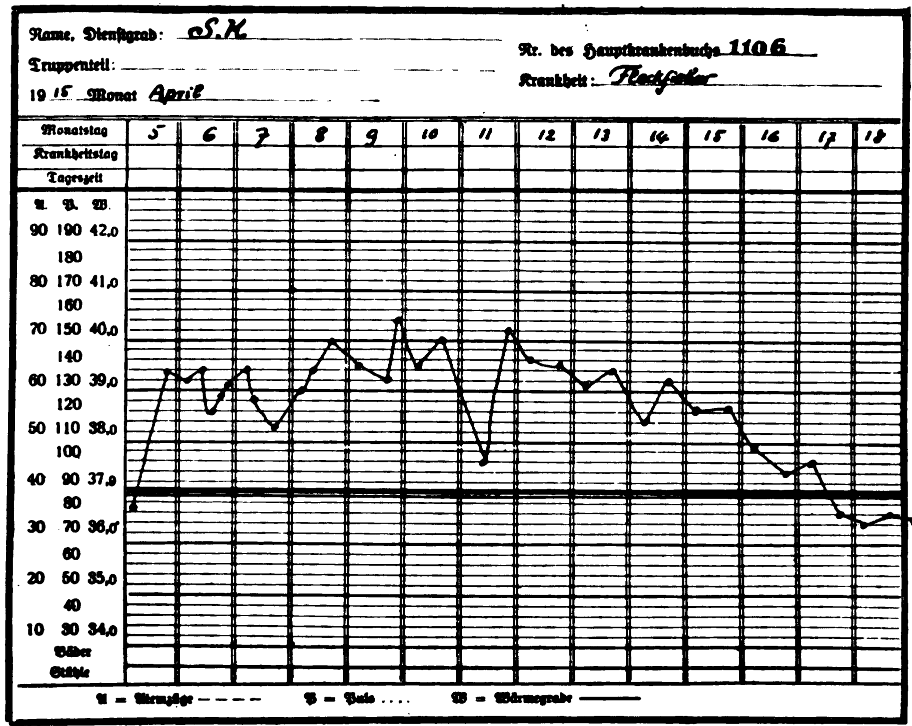
Fiebertafel 19.



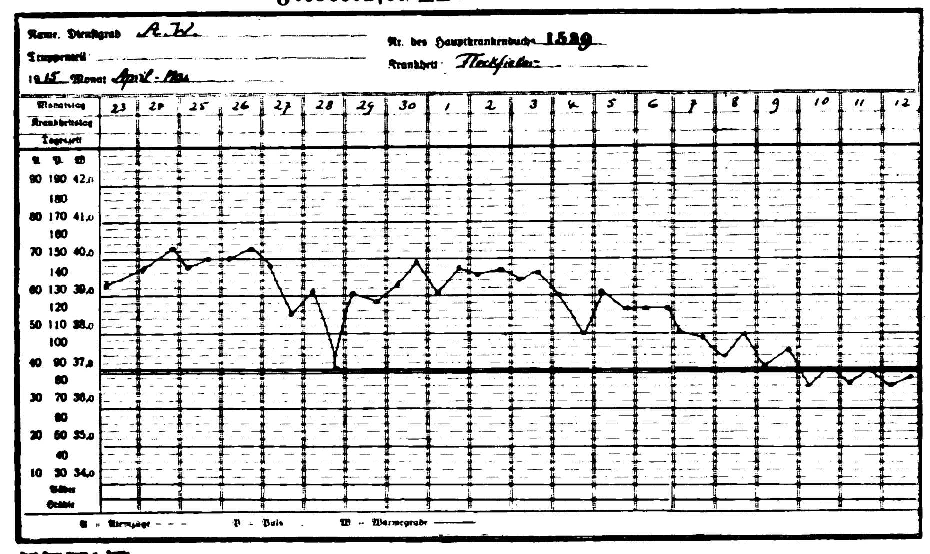
Fiebertafel 20.



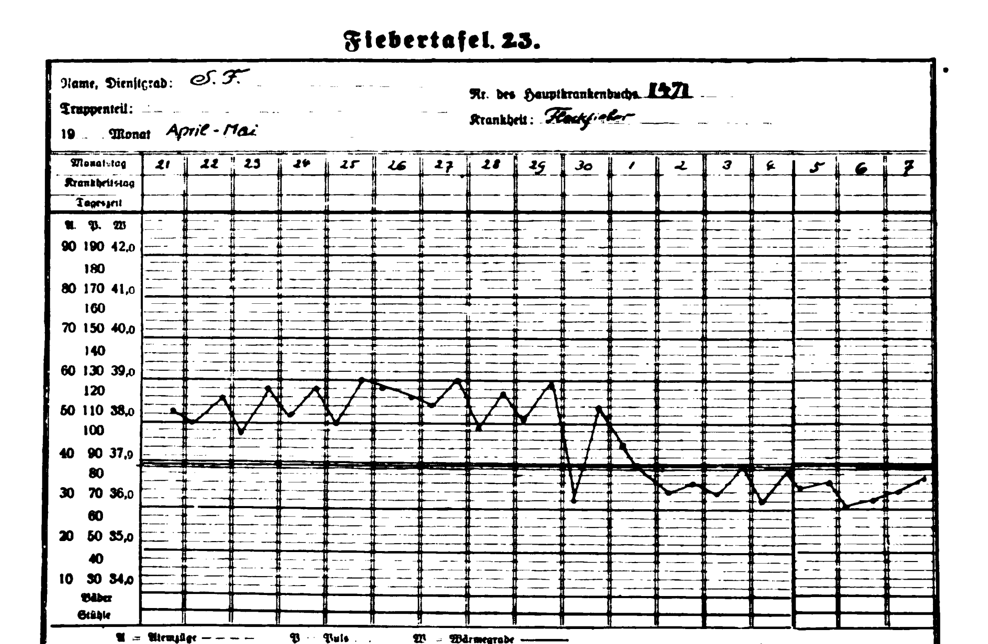
Fiebertafel. 21.



Fiebertafel 22.



Fiebertafel. 23.



V.

(Fiebertafel 24—34.)

Wir kommen nunmehr zu einer Reihe von Fiebertafeln, die im speziellen geeignet sind, die erste Fieberperiode (Periode des Anstieges) anschaulich zu machen.

„Der Beginn der eigentlichen Erkrankung ist", sagt Brauer, „in etwa der Hälfte der Fälle durch einen Schüttelfrost, aber auch in den anderen Fällen fast immer scharf durch raschen Fieberanstieg, unerträgliche heftigste Kopfschmerzen und grosse Hinfälligkeit bezeichnet.

Die kurzen geringfügigen Prodrome und der plötzliche schwere Ausbruch der Krankheit sind in jenen Fällen, in denen man über eine zuverlässige klare Anamnese verfügt, differentialdiagnostisch speziell dem Typhus abdominalis gegenüber wichtig."

So treffend diese Schilderung und so berechtigt der Hinweis auf den raschen Temperaturanstieg beim Fleckfieber auch ist, so zeigt sich bei der Durchsicht unserer Kurven doch, dass dem Heraufschnellen der Temperatur immerhin ein oder einige Tage vorangehen können, an denen die Messung als Vorboten schon

einen geringen Anstieg der Körperwärme über die Norm ergibt (siehe die Tafeln 24, 25, 26).

So erfolgte in Fall 24 ein plötzlicher Anstieg auf 40,2⁰ erst, nachdem die Temperatur an den beiden vorangehenden Tagen bereits etwas erhöht gewesen war, und in Fall 25 ein Anstieg auf 39,0⁰ nach drei Tagen geringen Fiebers.

Auch in Fall 26 gelangte die Temperatur nicht gleich zur Höhe. Sie stieg vielmehr im Verlauf von fünf Tagen, teils staffelförmig, teils geradlinig, immer weiter herauf bis auf 41,8⁰! Es ist dies die höchste Temperatur, die während der Epidemie von uns beobachtet wurde. Dabei bestanden Delirien und eine schwere, eine Reihe von Tagen anhaltende Benommenheit. Der Patient ist schliesslich genesen.

Übrigens zeigt auch bei diesem, durch schwere Benommenheit und Delirien komplizierten Falle die Kurve etwa in der Mitte der Fieberzeit eine tiefe Remission (vgl. oben Seite 19).

Einen schnellen staffelförmigen Anstieg wies die Temperatur ferner in Fall 27 auf.

Dass aber in der Tat der Fieberanstieg andererseits auch ein wirklich rapider ohne Vorboten sein kann, beweisen die Beobachtungen 28, 29, 30, 31 und besonders 32.

In diesem Fall 32 handelte es sich um einen der beiden vorhin erwähnten Patienten, die sich, ehe sie erkrankten, schon längere Zeit in der Beobachtung des Lazarettes befanden. Der Mann war daher seit mehr als zwei Wochen regelmässig gemessen worden. Die Temperatur hatte niemals 37,4⁰ überschritten, bis sie am 17. April plötzlich auf 40,2⁰ emporschnellte und damit schon am ersten Abend die höchste Höhe erreichte, zu der sie in diesem Falle überhaupt gelangt ist.

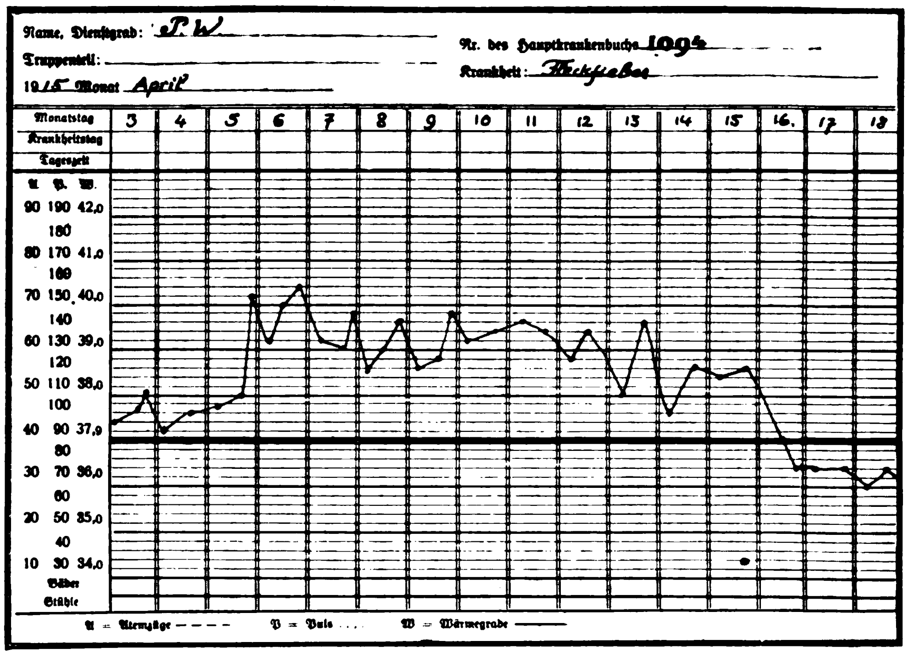
Noch ein Punkt bleibt hinsichtlich der Periode des Fieberanstieges hervorzuheben, dass nämlich gerade auch in dieser ersten Zeit schon erhebliche Remissionen im Temperaturverlauf vorkommen können, ja, wie es scheint, ziemlich häufig eintreten.

Abgesehen von den vorhin schon erörterten Fiebertafeln 14 und 20 zeigen sich solche Remissionen innerhalb der ersten Fieberperiode in den folgenden Kurven 28, 29, 30, 33 und 34, sowie in der weiter unten wiedergegebenen Kurve 36.

Nebenbei zu erwähnen ist zu den hier in Rede stehenden Fällen 24—34 schliesslich, dass in Fall 29 dem Fleckfieber ein Malariaanfall folgte (vgl. die Kurve).

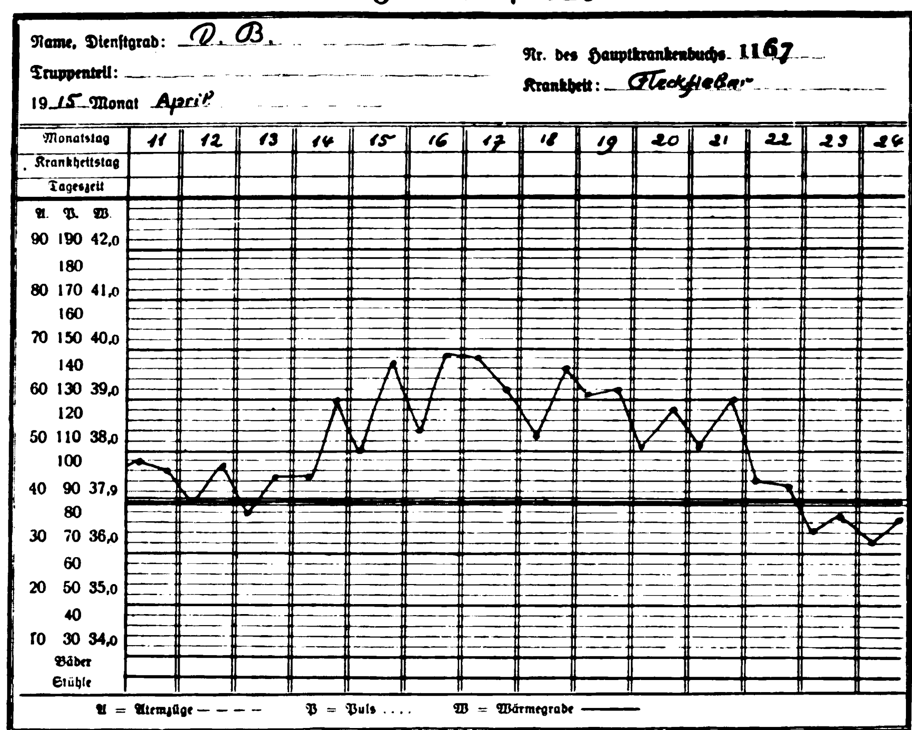
Alle 11 Patienten sind zur Genesung gelangt.

Fiebertafel. 24.



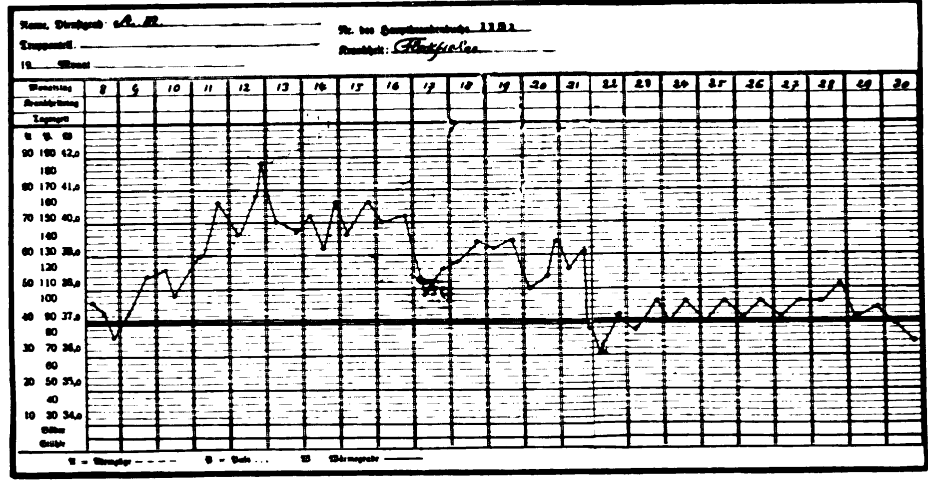
Druck Oscar Sauter jr., Danzig

Fiebertafel. 25.

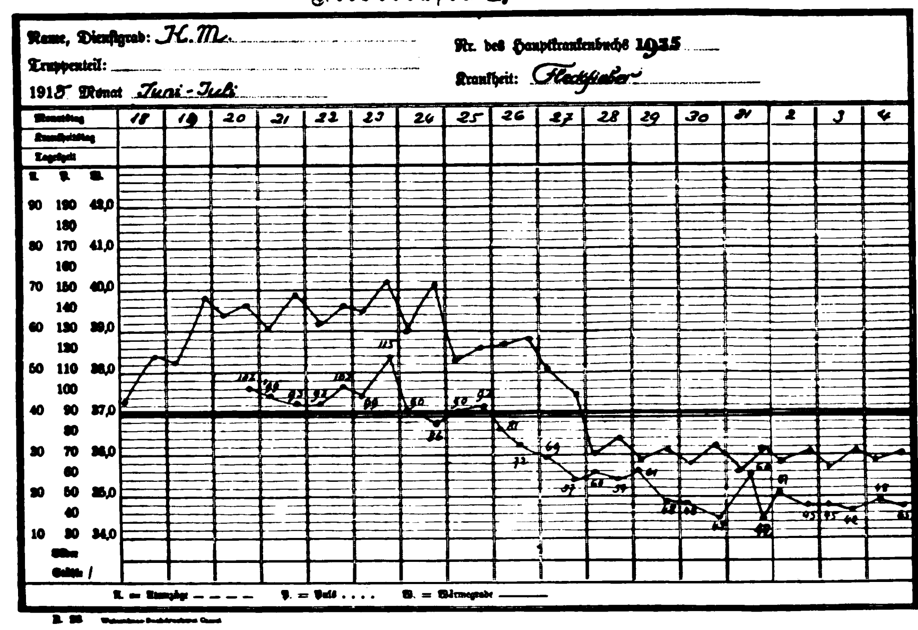


Druck Oscar Sauter jr., Danzig

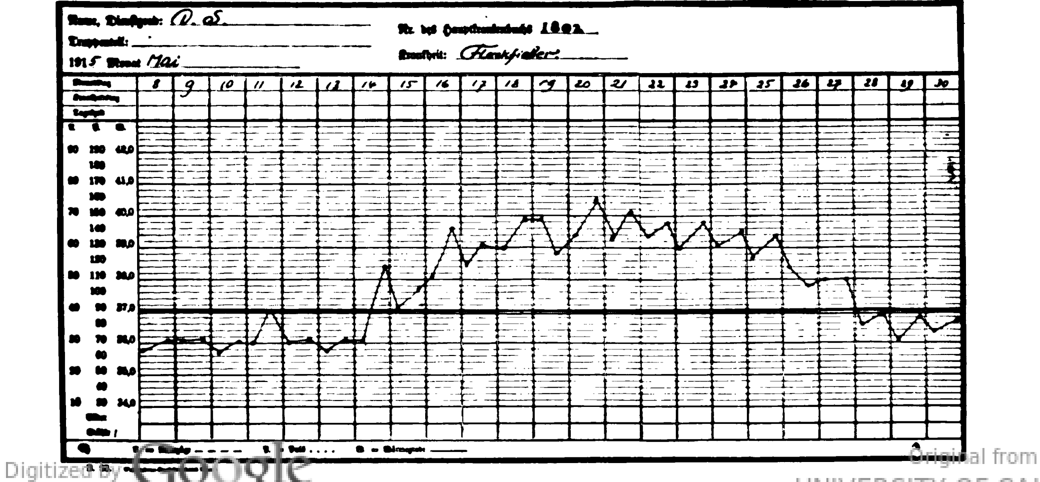


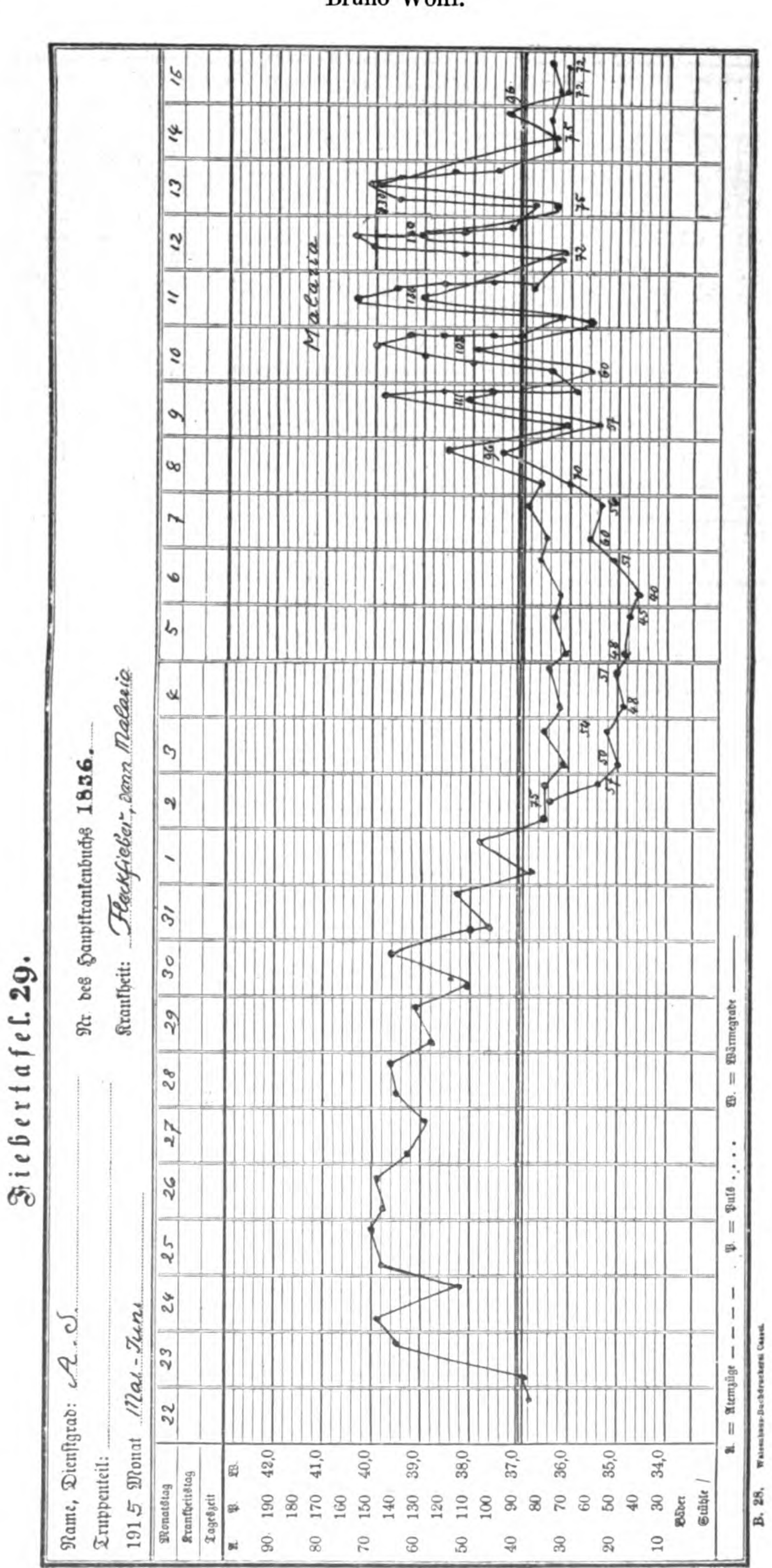


Fiebertafel 27



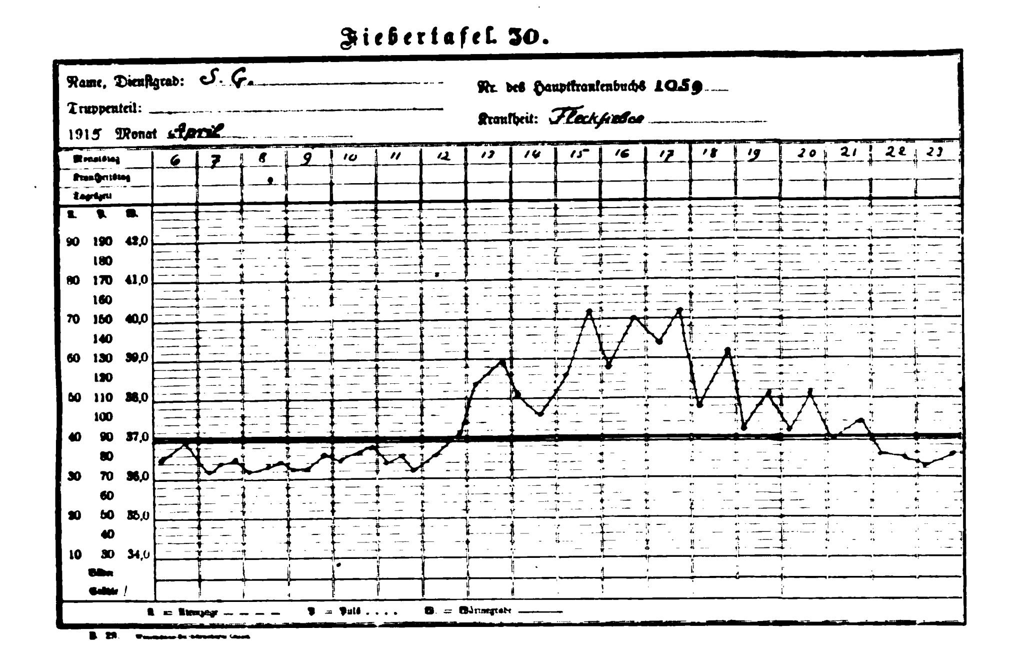
Fiebertafel 28.



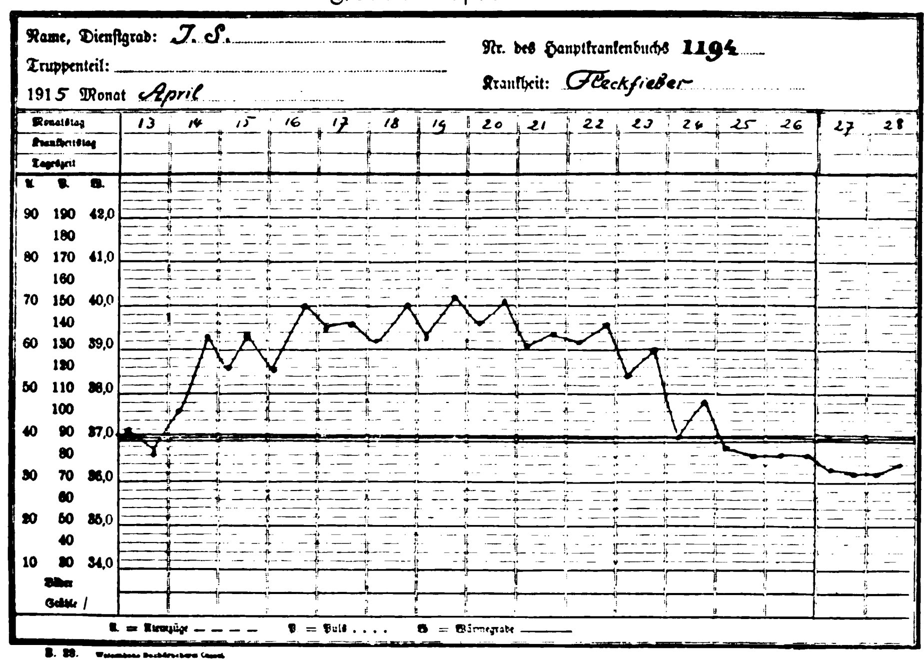


Fiebertafel 29.

Fiebertafel 30.

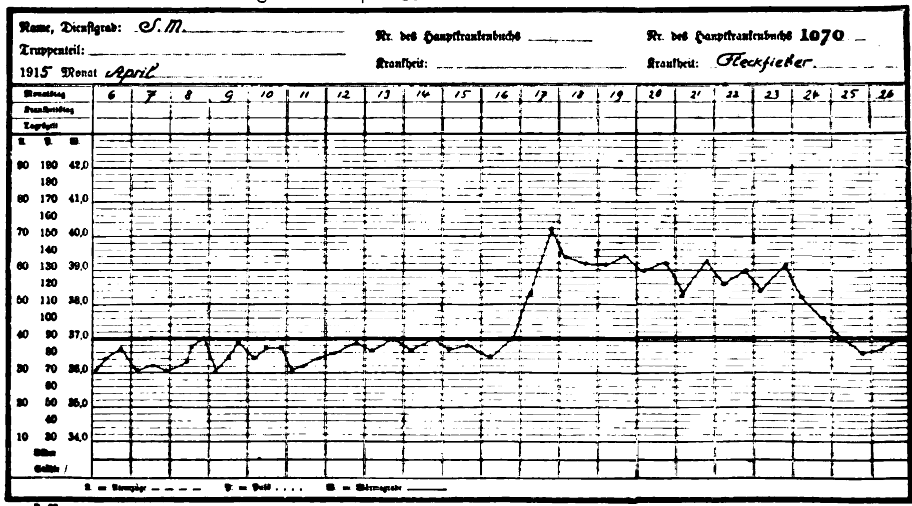


Fiebertafel 31

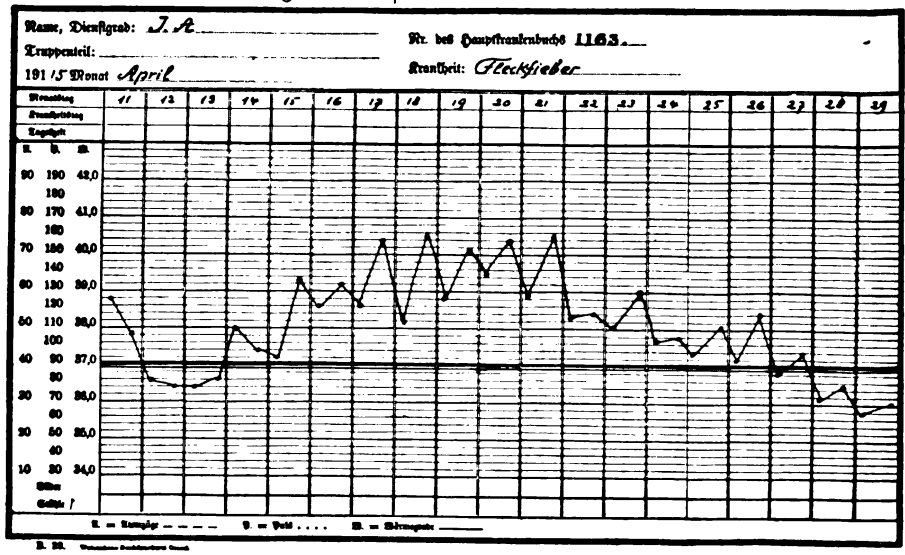




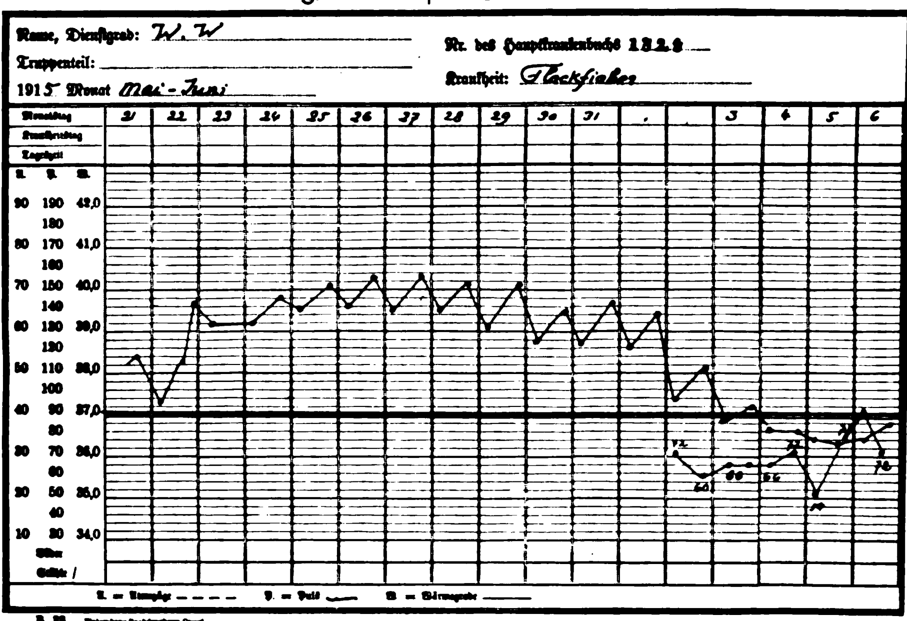
Fiebertafel 32.



Fiebertafel 33.



Fiebertafel 34.



VI.

(Fiebertafel 35—36.)

Was schliesslich die vierte Temperaturperiode (Periode der Rekonvaleszenz) anbetrifft, so erübrigt es sich wohl, auch diese Periode durch eine grössere Zahl von Kurven zu erläutern; denn in der Regel findet man, nachdem die Temperatur erst einmal für einige Tage zur Norm zurückgekehrt ist, weiterhin andauernd Temperaturen zwischen 36,0⁰ und 37,0⁰ ohne wesentliche Schwankungen.

Allerdings ist diese Regel nicht ohne Ausnahmen. Ja, man beobachtet einen erneuten Temperaturanstieg während der Rekonvaleszenz sogar gar nicht ganz selten. Aber das Fieber deutet dann wohl meistens irgendwelche Komplikationen, Nachkrankheiten (siehe z. B. Fiebertafel 12) oder Krankheiten an, die mit dem Fleckfieber nicht mehr in ursächlichem Zusammenhang stehen.

Eine kurze Erwähnung der von uns hauptsächlich beobachteten Nachkrankheiten und Komplikationen sei an dieser Stelle eingeschaltet:

In direkten Zusammenhang mit dem Fleckfieber sind wohl — abgesehen von den im folgenden noch besonders zu erörternden Ödemen und Gangränen — zu bringen:



Abszesse, wie sie bei zahlreichen Patienten auftraten, darunter einmal ein schwerer, langdauernder paranephraler Abszess, ferner Laryngitis, Otitis, Parese eines Armes und in einem Falle unserer Beobachtungen eine Psychose.

In einer Reihe von Fällen zeigte sich nach dem Fleckfieber eine mehr oder weniger schnell fortschreitende Tuberkulose. Inwieweit etwa das Fleckfieber hierbei eine Rolle spielte und den schnellen Fortschritt der Tuberkulose begünstigt hat, müssen wir dahingestellt sein lassen.

An Komplikationen der Rekonvaleszenz, die im hiesigen Lazarett beobachtet wurden, sind ferner anzuführen: Malaria, Erysipel, Lues.

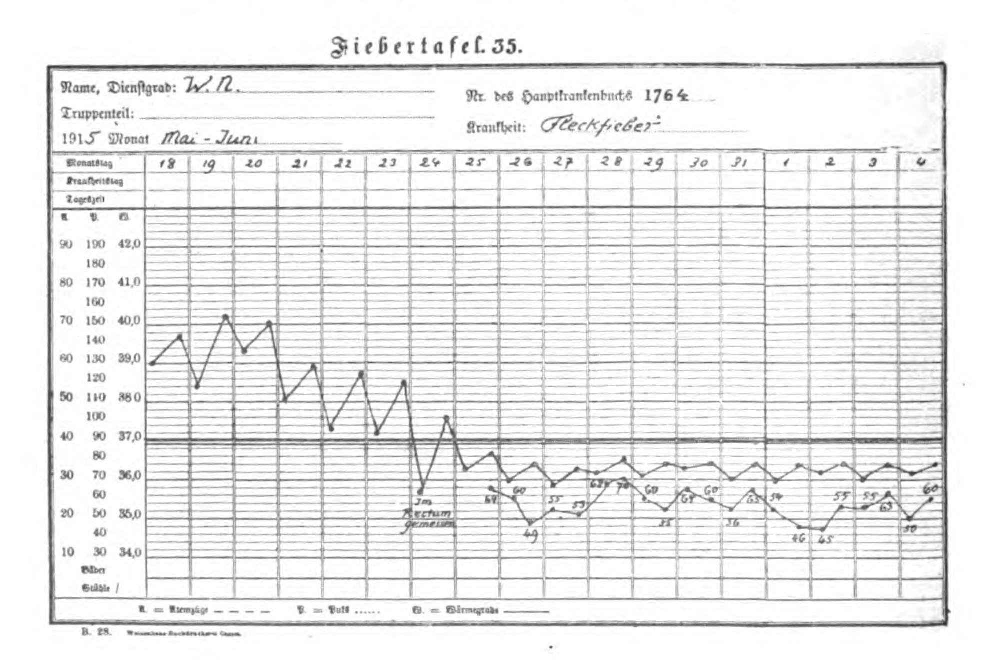
Die wichtige Frage, ob auch ein eigentliches Fleckfieber-Rezidiv vorkommt, lässt sich, soweit unsere Beobachtungen in Betracht kommen, nicht entscheiden. Jedenfalls dürfte ein schweres Rezidiv, wenn es überhaupt einmal eintritt, zu den Seltenheiten gehören.

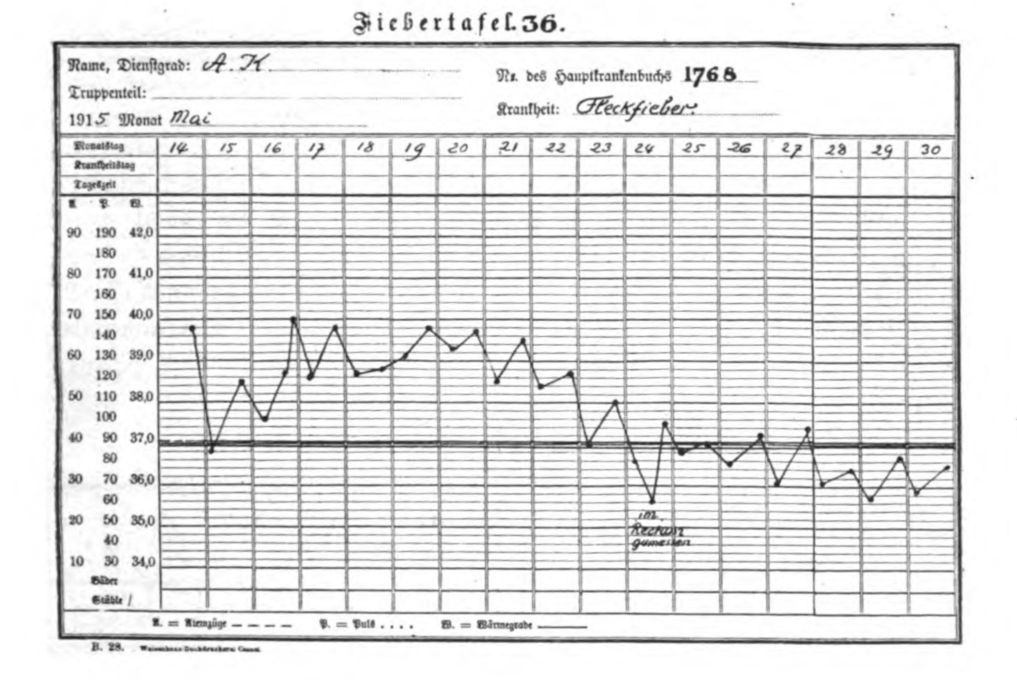
Brauer sagt: „Schwere Rezidive, wie sie beim Abdominaltyphus vorkommen, sind beim Flecktyphus nicht bekannt. Leichte Rekrudeszenz mit erneutem mehrtägigem, mässigem Fieberanstiege und erneuter Zunahme der Kopfschmerzen habe ich selbst beobachten können."

Was schliesslich die beiden hier wiedergegebenen Kurven (35 und 36) anbetrifft, so sollen sie das gelegentliche Vorkommen subnormaler Temperaturen bei Beginn der Rekonvaleszenz dartun.

In beiden Fällen sank die Temperatur auf 35,7° (bei rektaler Messung!). In Fall 35 war dabei der Puls 64, von guter Spannung. In Fall 36 bestand grosse allgemeine Schwäche, der Puls war 72, von geringer Spannung. (Beide Patienten genasen.)

Fiebertafel 35.





VII.

(Fiebertafel 37—39.)

Die nächsten drei Kurven sind deshalb hier zusammengestellt, weil sie als ganzes ein vom gewöhnlichen besonders stark abweichendes Bild von Fleckfieber-Fieberkurven zur Anschauung bringen.

Dabei sind aber untereinander wenigstens die ersten beiden Kurven (37—38) recht ähnlich. Es scheint sich mithin bei ihnen um eine Ablaufsmöglichkeit zu handeln, wie sie immerhin nicht ganz vereinzelt vorkommt.

Man sieht, dass in diesen beiden Beobachtungen binnen zwei Tagen zunächst ein plötzliches starkes Hinaufgehen der Temperatur bis auf 40,3° festzustellen war. Dann folgte sogleich, und zwar innerhalb von sechs Tagen ein staffelförmiger Abfall zur Norm, dem aber in beiden Fällen ein nochmaliger, wenn auch nur kurzer Temperaturanstieg folgte.

Hinsichtlich des sonstigen Verlaufes dieser beiden Fälle ist zu erwähnen, dass beide durch eine grosse Ausdehnung ihres Exanthems ausgezeichnet waren, besonders Fall 37. Fall 37 gehörte zu den schwersten, die im Verlaufe dieser Epidemie überhaupt beobachtet wurden. Es bestand hochgradige, langdauernde

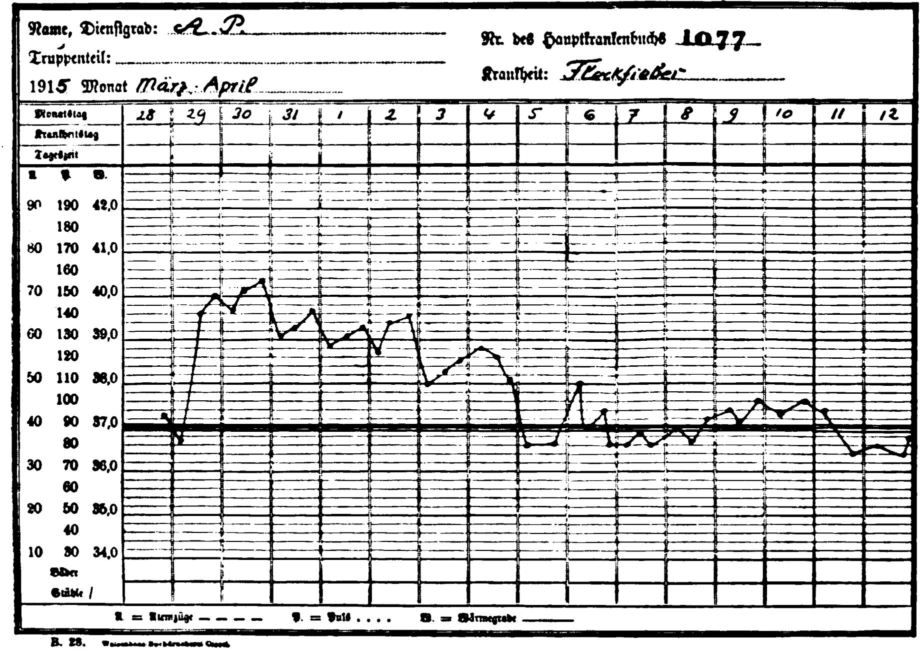


Benommenheit; der Puls war zeitweilig kaum fühlbar. Jedoch sind beide Kranke (37 und 38) genesen.

Ganz anders sieht die Kurve des Falles 39 aus:

Auch hier fehlt zwar, wie bei 37 und 38, die „gleichmässige Kontinua“ der typischen Fleckfieberkurve. Zum Unterschied von 37 und 38 aber handelt es sich in Beobachtung 39 um einen sechs Tage währenden staffelförmigen Temperaturanstieg, nach dem dann sogleich ein ebenfalls staffelförmiger, langsamer Abfall der Körperwärme einsetzte. Der Krankheitsverlauf war in diesem Falle nicht besonders schwer. Der Kranke genas.

Fiebertafel 37.



VIII.

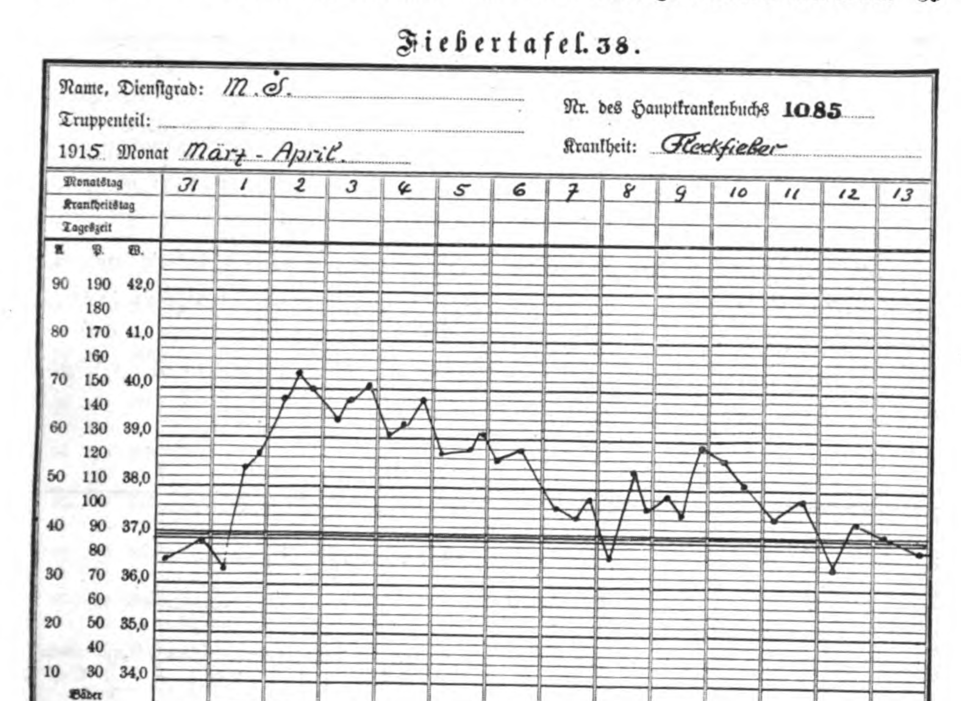
(Fiebertafel 40—43.)

Die bisher berücksichtigten Fälle betrafen Kranke, die zur Genesung gelangt sind.

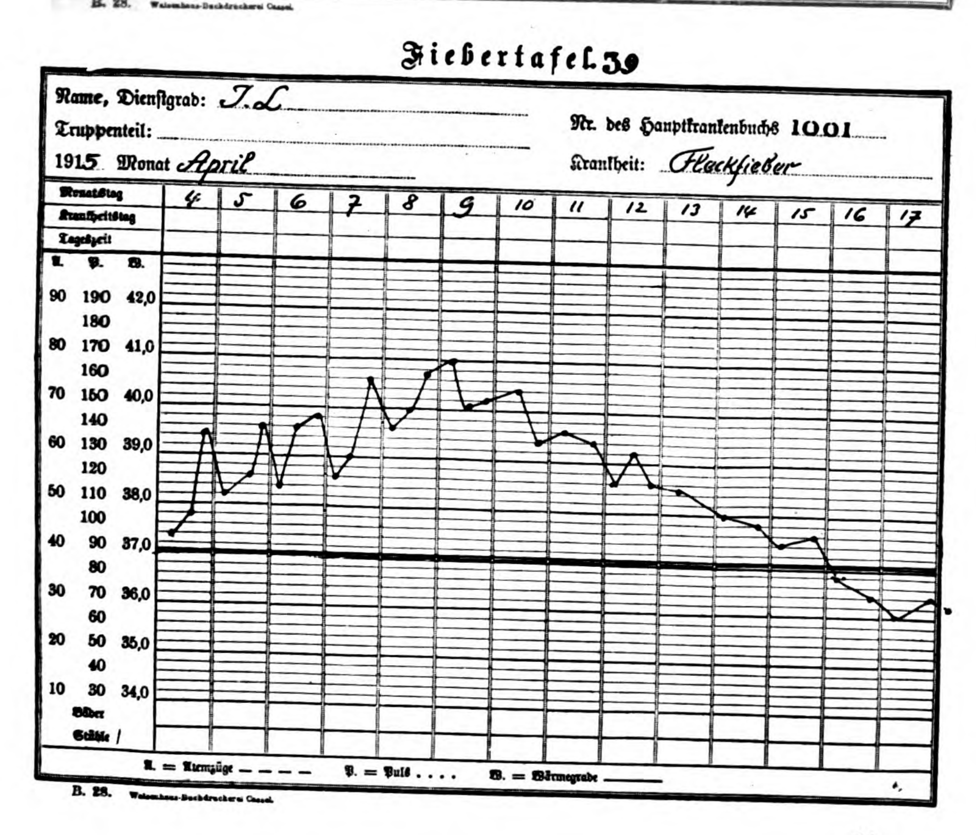
Es dürften nunmehr noch einige Temperaturkurven tödlich verlaufener Fälle Interesse verdienen, wie sie in den Fiebertafeln 40—43 wiedergegeben werden sollen.

Die Kurven bedürfen nach dem vorher Gesagten keiner ausführlichen Erläuterung.

Fiebertafel 38.



Fiebertafel 39



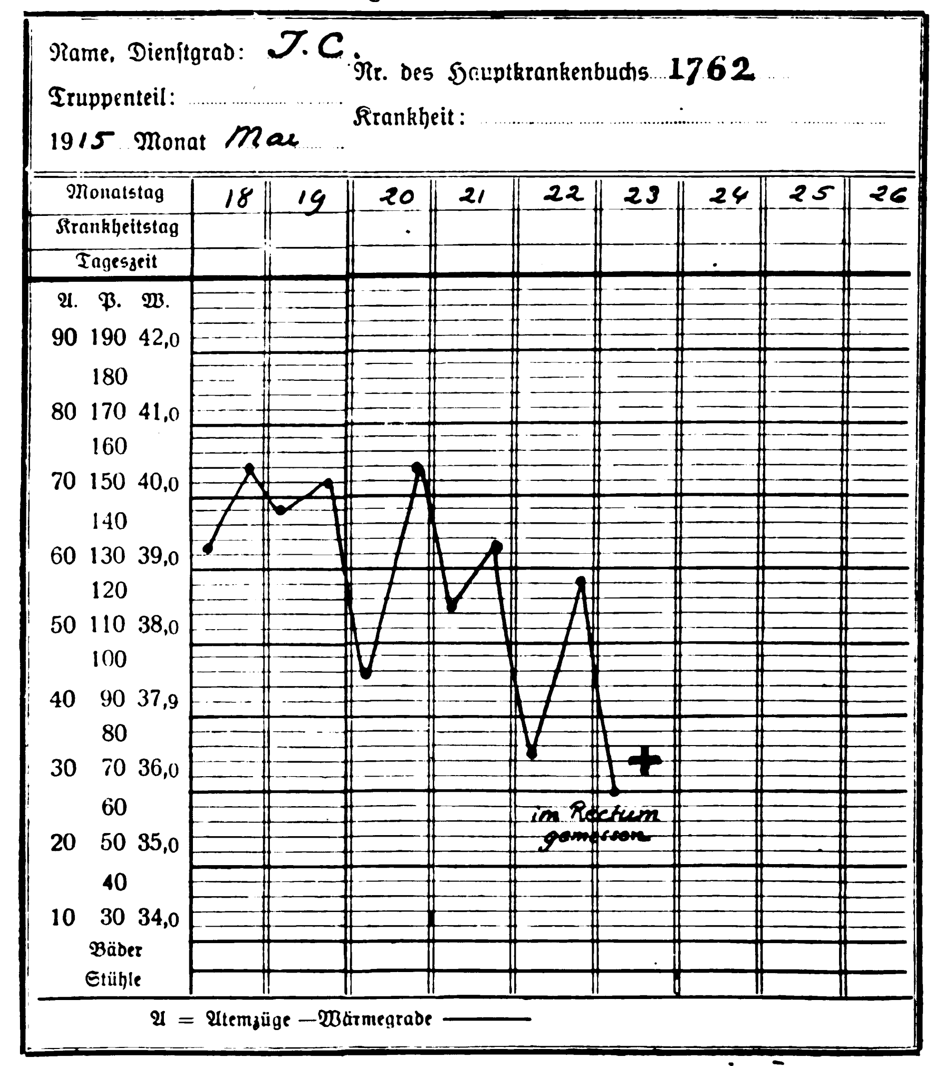
Hingewiesen sei aber auf die starken Remissionen, die sich sowohl in Fall 40, wie in 41 und 42 zeigen.

Der erneute Fieberanstieg in Fall 42, nachdem drei Tage nahezu fieberlos vergangen waren, ist vermutlich auf die Pneumonie zurückzuführen, deren Bestehen durch die Obduktion festgestellt wurde.

Zu Fall 43 ist bemerkenswert, dass im Verlaufe der Kontinua an mehreren Tagen die Tagesschwankungen auffallend gering waren (hohe Morgentemperaturen) (siehe oben II, Fiebertafel 6—8).

Weiteres über diese Fälle und über die Obduktionsbefunde siehe unten unter f) Obduktionsbefunde.

Fiebertafel 40.





Fiebertafel 41.

Name, Dienstgrad: A. P.

Truppenteil:

1915 Monat Juni-Juli

Nr. des Hauptkrankenbuchs 1988.

Krankheit: Fleckfieber

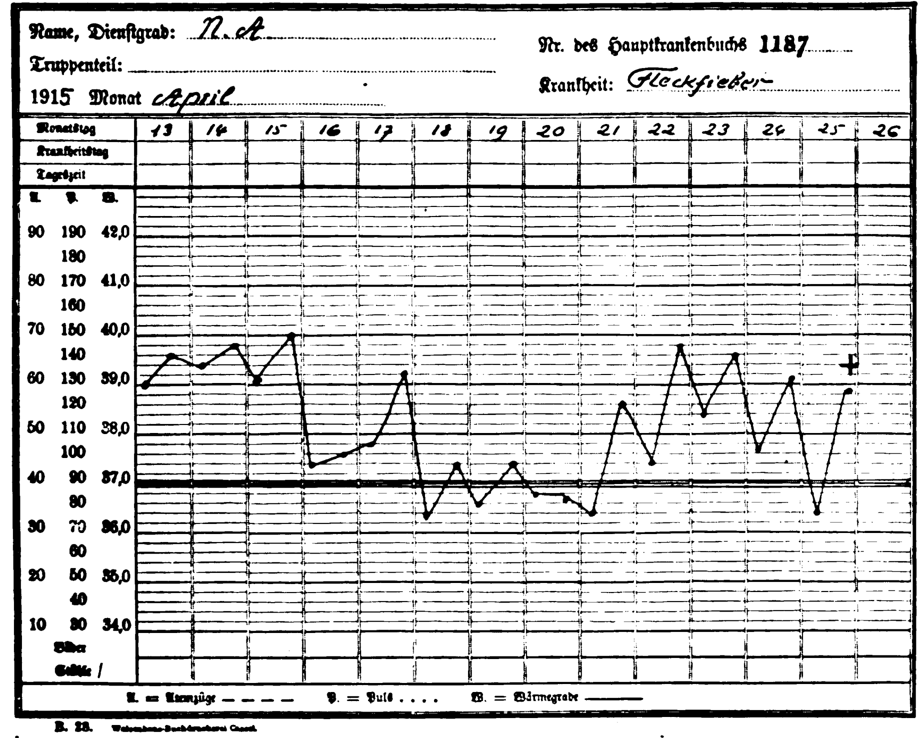
Monatstag	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Krankheitstag														
Tageszeit														

A. P. W.
90 190 42,0
180
80 170 41,0
160
70 150 40,0
140
60 130 39,0
120
50 110 38,0
100
40 90 37,0
80
30 70 36,0
60
20 50 35,0
40
10 30 34,0
Stühle
Gelöste /

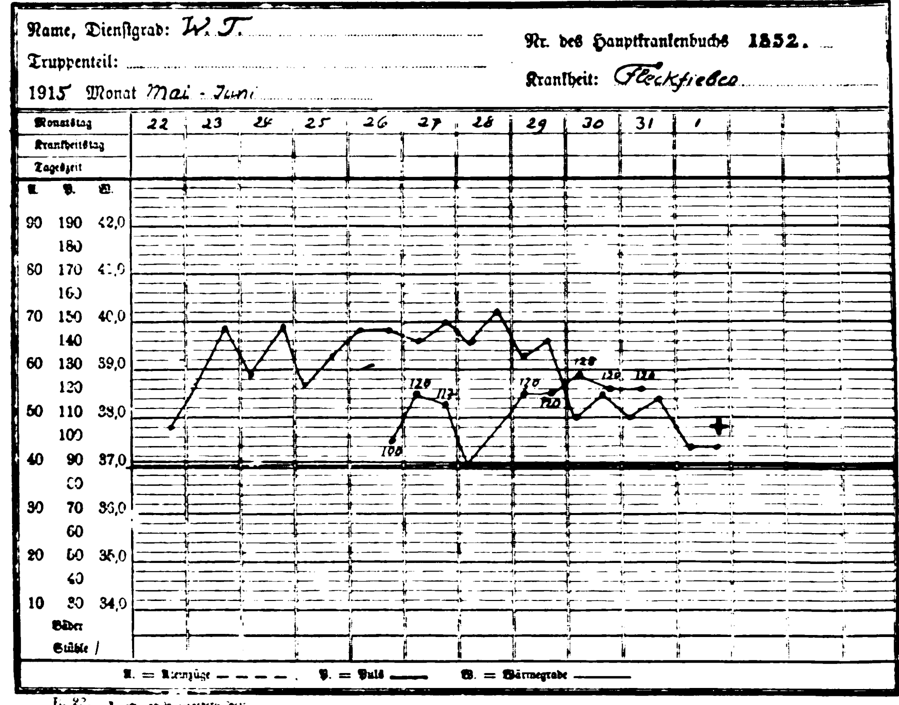
A. = Atemzüge - - - - P. = Puls —— W. = Wärmegrade ——

B. 23.

Fiebertafel 42.



Fiebertafel 43.



Aus den vorangehenden Erörterungen ergibt sich, kurz zusammengefasst, hinsichtlich des Fieberverlaufes beim Fleckfieber folgendes:

1. In einzelnen Fällen gehen dem eigentlichen Fieberanstieg an einem oder auch an einigen Tagen geringe Temperatursteigerungen vorauf.

In anderen Fällen fehlen solche Vorboten.

2. Der eigentliche Fieberanstieg ist meist durch ein plötzliches starkes Emporschnellen der Körperwärme gekennzeichnet.

Es kommt vor, dass das Fieber dabei sogleich zur vollen Höhe ansteigt.

Gewöhnlich aber ist der Anstieg doch nicht gleich ein so hoher.

Das Fieber erreicht vielmehr, wenn auch verhältnismässig rasch, so doch erst innerhalb einiger Tage -- staffelförmig oder geradlinig aufwärts schreitend -- die Temperaturstufe der Kontinua.

3. Die in typischen Fällen dem Anstieg folgende Kontinua zeigt im allgemeinen Morgentemperaturen von etwas über 39° und Abendtemperaturen von etwa 40°, mithin Tagesschwankungen von etwa 0,8°.

Manchmal aber sind die Tagesschwankungen auch merklich geringer, und die Morgentemperatur hält sich annähernd oder ganz auf der Höhe der Abendtemperatur.

4. Etwa nach 10—13 Fiebertagen beginnt der Temperaturabstieg.

Am häufigsten findet man einen staffelförmigen Abstieg innerhalb von etwa vier Tagen.

Zuweilen aber ist der Abstieg ein ununterbrochener, geradliniger, derart, dass dann die Morgentemperaturen höher als die Temperaturen des kommenden Abends, diese wiederum höher als die des nächsten Morgens sein können.

Seltener nur, wie es scheint, kommt ein ganz plötzlicher, kritischer Abfall der Körperwärme zur Norm, mit sofortigem Übergang in die Rekonvaleszenz, vor.

5. Die Rekonvaleszenz beginnt zuweilen mit einem Heruntergehen der Körperwärme auf eine subnormale Stufe.

Die Rekonvaleszenz zeigt weiterhin in der Regel ungestört gleichmässige Temperaturen zwischen etwa 36° und 37°.

Erneuter Fieberausbruch, wie er allerdings nicht selten beobachtet wird, deutet auf Komplikationen, Nachkrankheiten u. ä. hin.

Eigentliche Rezidive dürften, wenn sie überhaupt vorkommen, beim Fleckfieber jedenfalls zu den Ausnahmen gehören.

6. Sehr charakteristisch im Fieberverlauf des Fleckfiebers ist das häufige Auftreten von Remissionen (Zacken in der Kurve) und Pseudokrisen.

Solche Remissionen finden sich hauptsächlich an drei Stellen der Kurve, nämlich:

a) kurz nach Beginn des Fiebers während des Anstieges,

b) etwa in der Mitte der Kontinua, ungefähr am siebenten Krankheitstage (wie auch Wunderlich und Lindner beobachtet haben),

c) während des Abstieges, kurz vor Beginn der Rekonvaleszenz.



7. Ausnahmsweise kommen beim Fleckfieber vom gewöhnlichen ganz abweichende Fieberkurven vor, bei denen die typische hohe, mehr oder weniger gleichmässige Kontinua vollständig zu fehlen scheint.

8. Im ganzen gewinnt man auf Grund unseres Materials den Eindruck, als wenn die Fälle mit der als „typisch" geschilderten Kurve, d. h. mit einer regelmässigen Kontinua und Tagesschwankungen während dieser von etwa 0,8⁰, die leichter verlaufenden Fälle wären.

Die Fälle, die mit schwerer Benommenheit und Delirien einhergehen, sowie die tödlich verlaufenden Fälle scheinen im allgemeinen mehr das Bild unregelmässiger Kurven mit Remissionen und Pseudokrisen aufzuweisen.

Auch die Kurven, deren Kontinua nur geringe Tagesschwankungen (hohe Morgentemperaturen) zeigt, scheinen im allgemeinen einem schweren Verlauf zu entsprechen.

Diese letzteren Erfahrungen bedürfen allerdings noch der Nachprüfung an einem grösseren Material.

c) Pulskurven.

(Fiebertafel 44–48.)

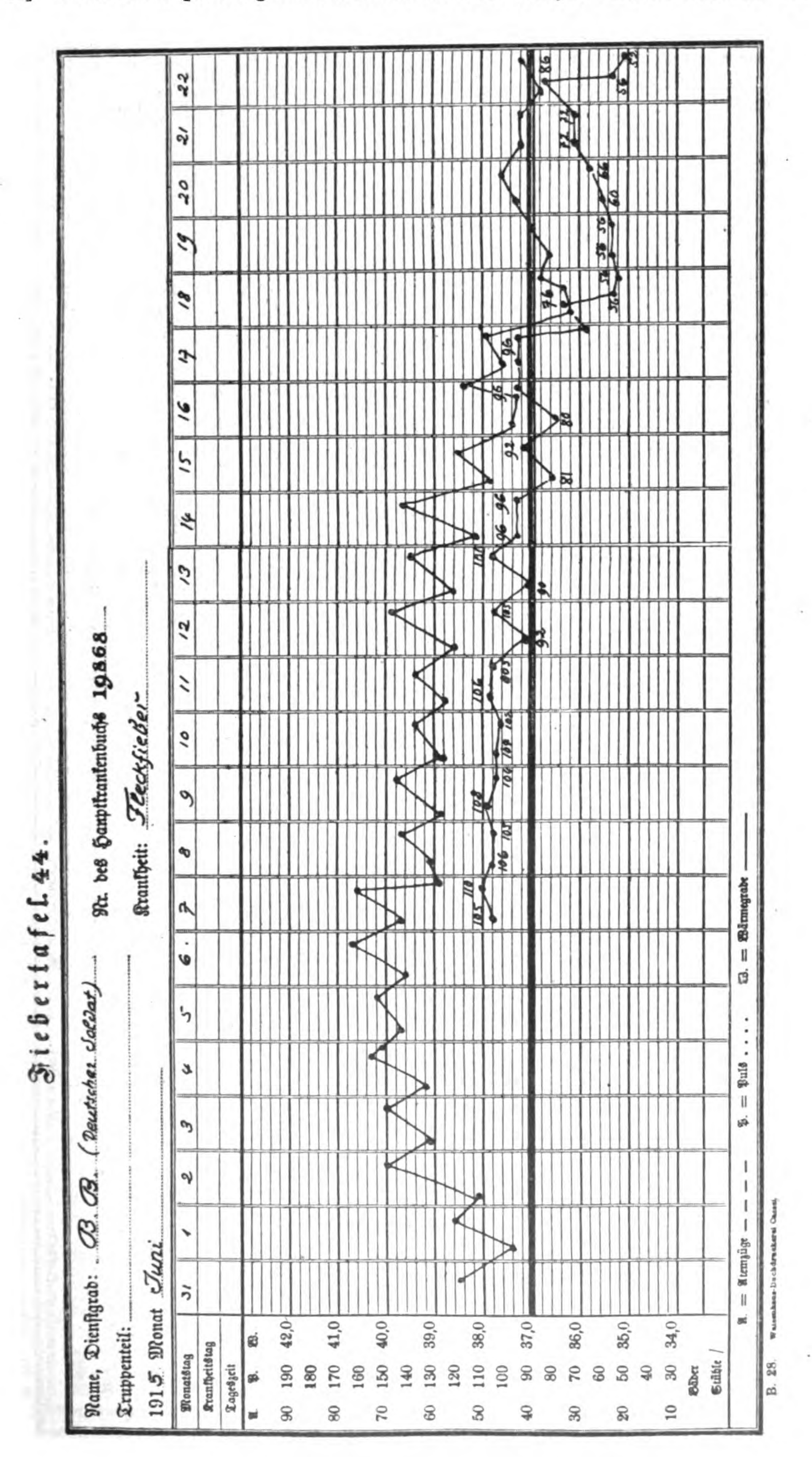
Einzelne Autoren haben die Ansicht ausgesprochen, dass eine verhältnismässig hohe Frequenz des Pulses dem Typhus exanthematicus eigentümlich sei.

So sagt Kirstein in seiner Schilderung des klinischen Bildes der Krankheit: „Dabei ist das Gesicht fieberhaft gerötet, die Haut heiss, die Zunge dick belegt und trocken, der Puls frequent und die Konjunktiven injiziert."

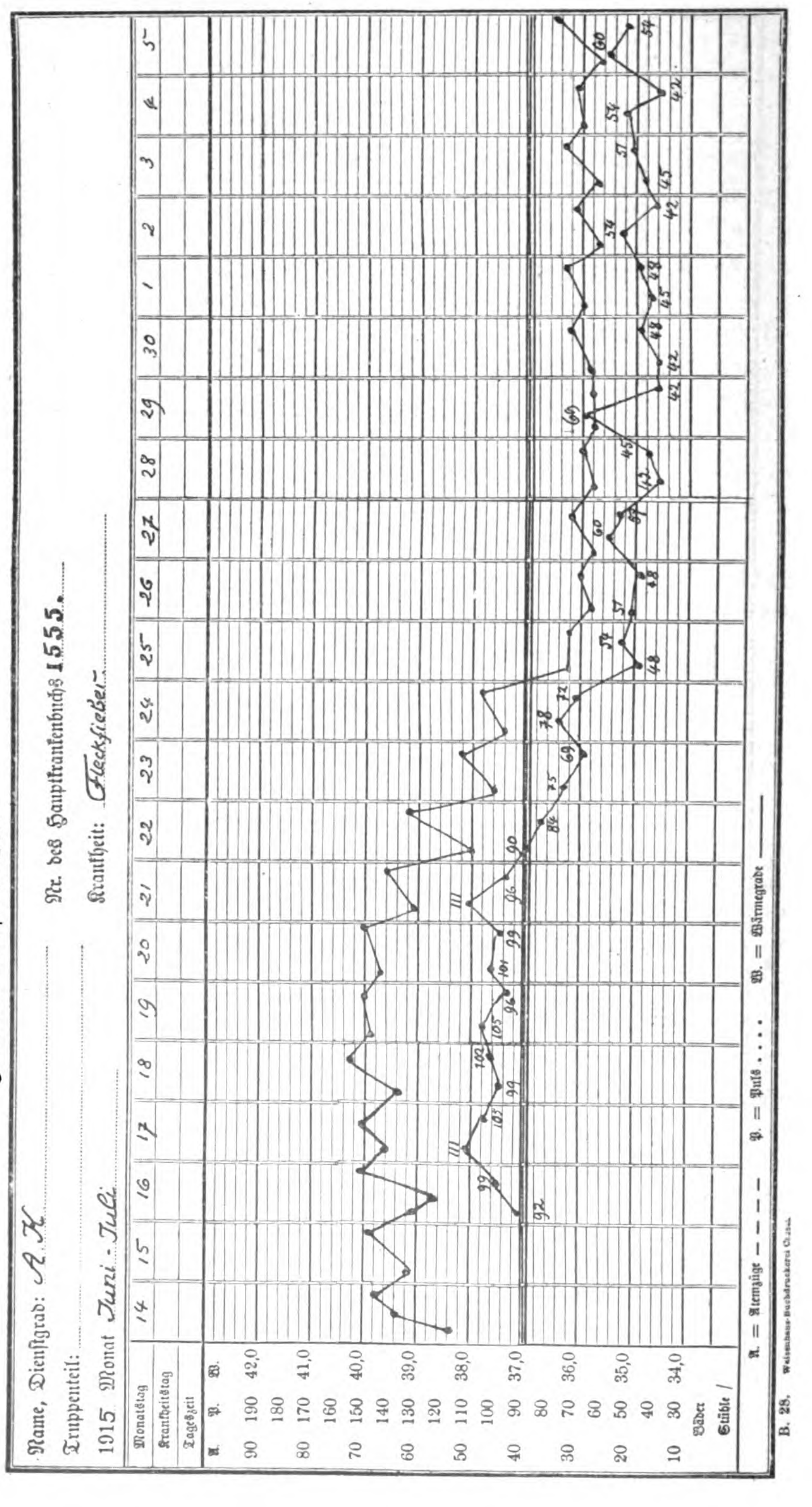
Auch Wenckebach bemerkt: „Die Pulsfrequenz ist hoch (meist über 140); die Arterie ist ausserordentlich weich." Wenckebach hält „das Fehlen einer relativen Bradykardie" geradezu für ein Unterscheidungsmerkmal des Fleckfiebers gegenüber dem Typhus abdominalis.

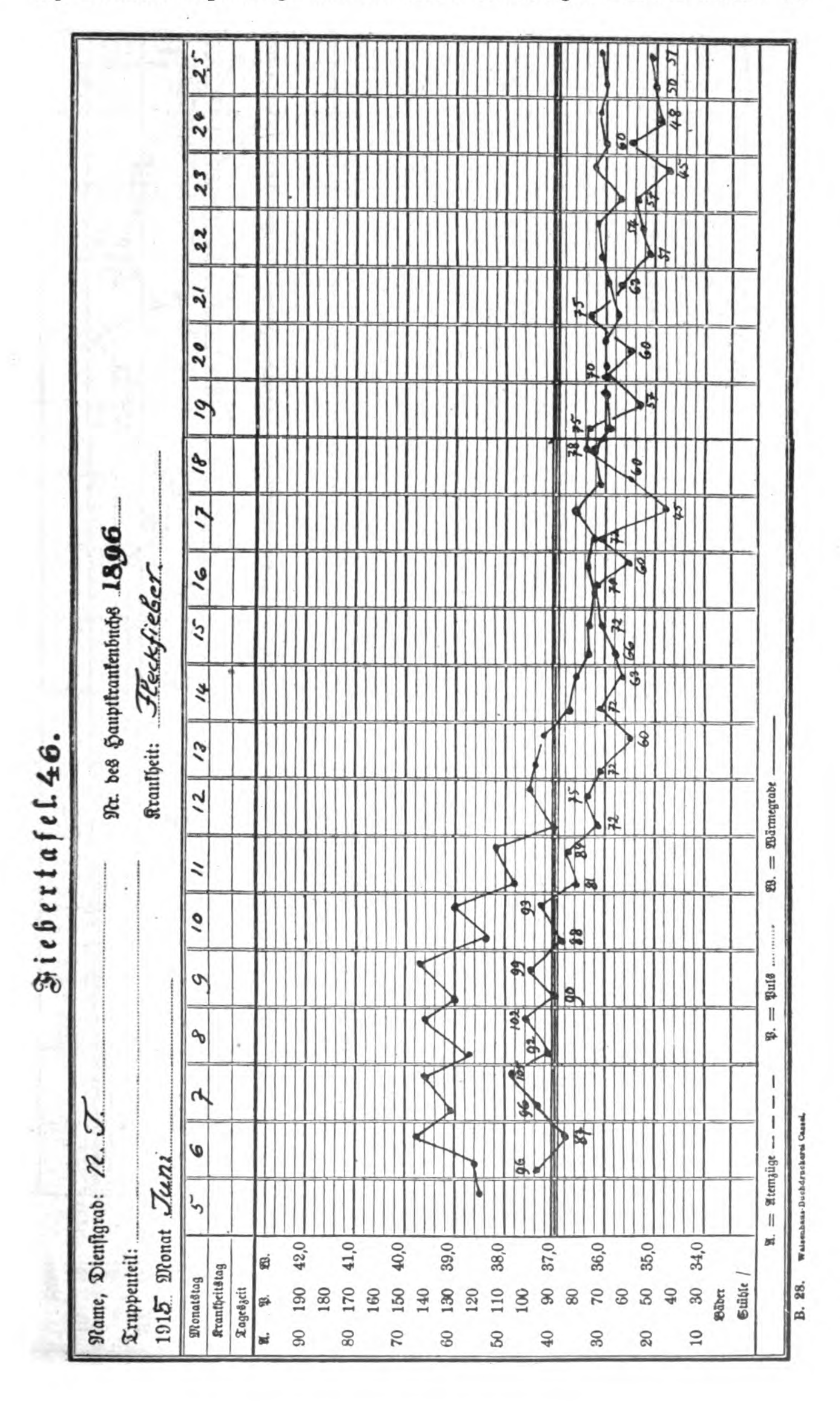
Im Gegensatz dazu hat aber bereits Tobeitz hervorgehoben, „dass die Pulszahl nicht immer der Höhe der Temperatur entsprach (unter 100 Pulse bei 40⁰ C), dass ständige Pulszahlen von 110–120 und darüber immer einen schlimmen Ausgang ankündigten".




Fiebertafel 44.
Name, Dienstgrad: B. B. (Deutscher Soldat)
Nr. des Hauptkrankenbuchs 19868
Truppenteil:
Krankheit: Fleckfieber
1915. Monat Juni
Monatstag
Krankheitstag
Tageszeit
A. = Atemzüge — — — —
P. = Puls . . . .
W. = Wärmegrade ————
B. 28.

Fiebertafel 45.




Fiebertafel 46.
Name, Dienstgrad: N. T.
Truppenteil:
1915 Monat Juni
Nr. des Hauptkrankenbuchs 1896
Krankheit: Fleckfieber
Monatstag
Krankheitstag
Tageszeit
A. P. W.
A. = Atemzüge
P. = Puls
W. = Wärmegrade
Bäder
Stühle
B. 28.

Fiebertafel 47.

Name, Dienstgrad: A. J. Nr. des Hauptkrankenbuchs 1944

Truppenteil:

1915 Monat Juni – Juli Krankheit: Fleckfieber

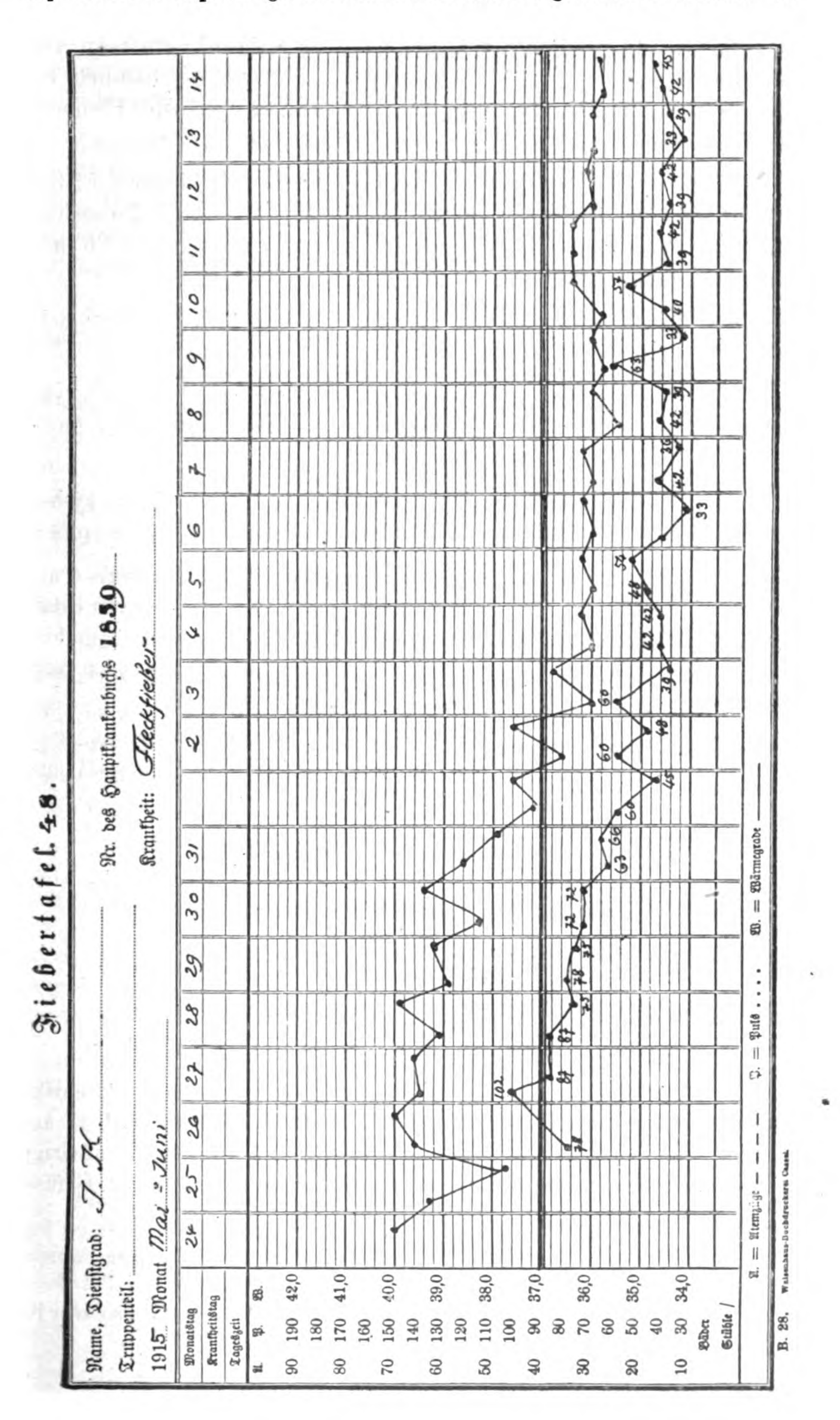
Monatstag	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4		
Krankheitstag																
Tageszeit																

A. P. W.
90 190 42,0
180
80 170 41,0
160
70 150 40,0
140
60 130 39,0
120
50 110 38,0
100
40 90 37,0
80
30 70 36,0
60
20 50 35,0
40
10 30 34,0
Bäder
Stühle /

A. = Atemzüge — — — — P. = Puls . . . . W. = Wärmegrade ————

B. 28. Waisenhaus-Buchdruckerei Cassel.




Fiebertafel 48.
Name, Dienstgrad: J. K.
Truppenteil:
Nr. des Hauptkrankenbuchs 1830
Krankheit: Fleckfieber
1915 Monat Mai – Juni
A. = Atemzüge — — — P. = Puls . . . . W. = Wärmegrade ——

Auch die von Brauer abgebildete Fleckfieberkurve zeigt verhältnismässig nicht sehr hohe Pulszahlen — nämlich bei Temperaturen meist über 40⁰ nur einmal als grösste Frequenz während einer Temperatur von 40,7⁰ Puls „124".

Unter unseren im vorhergehenden bereits abgebildeten Fiebertafeln befindet sich eine Anzahl solcher, in denen die Pulszahlen mitverzeichnet sind. Einige weitere Pulskurven geben wir hier unten (Fiebertafel 44—48).

Das Ergebnis dieser unserer Beobachtungen steht zu der Annahme Wenckebachs in Widerspruch.

Dass in besonders schweren — zumal in tödlich verlaufenden — Fällen die Pulsfrequenz zuweilen stark hinaufgeht, kann natürlich nicht bestritten werden.

So zeigen hohe Pulszahlen auch die oben abgebildeten Fiebertafeln 41 und 43, die zwei ad exitum gelangte Fälle betreffen.

Gewöhnlich aber halten sich, wie ein Blick auf unsere Pulstafeln beweist, die Pulszahlen in so mässigen Grenzen, dass man im Vergleich zu der Höhe des Fiebers zuweilen geradezu von einer relativen Bradykardie beim Fleckfieber reden darf.

Hiernach müssen wir Tobeitz Recht geben, wenn er, wie gesagt, eine sehr hohe Pulsfrequenz beim Fleckfieber im allgemeinen als ein Kriterium nur der besonders schweren Fälle ansieht.

Bei der Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und Typhus abdominalis spricht Bradykardie jedenfalls nicht unbedingt für die Annahme eines Abdominaltyphus.

Ist nun schon während des Fiebers die Pulsfrequenz beim Fleckfieber gewöhnlich nur eine mässige, so ist es geradezu erstaunlich, auf eine wie geringe Zahl von Schlägen der Puls nach der Entfieberung herabgehen kann, ja herabzugehen pflegt.

So ist er z. B. in Fall 45 (siehe die Fiebertafel) bis auf 42 Schläge in der Minute heruntergegangen, in Fall 46 auf 45, in Fall 47 auf 35, in Fall 48 sogar auf nur 33, und zwar wurden so niedrige Werte beobachtet bei regelmässiger Schlagfolge und guter Gefässspannung.

Viel erheblicher als hinsichtlich einer Vermehrung der Frequenz äussert das Fleckfieber seine schädliche Einwirkung auf die Stärke des Pulses.

Das Nachlassen und Weichwerden des Pulses bilden deshalb eine ständige



Gefahr bei dieser Krankheit, so dass die Überwachung der Herztätigkeit nicht genau genug stattfinden kann.

Nicht ganz selten wurde übrigens Dikrotie des Pulses beobachtet.

Was nun die Ursache einer solchen Bradykardie während der Rekonvaleszenz anbetrifft, so könnte man in einzelnen Fällen, in denen die Kranken längere Zeit hindurch Digitalispräparate erhalten hatten, vielleicht lediglich eine Nachwirkung dieses Medikamentes vermuten (vgl. Sahli, l. c. S. 94).

Für die Allgemeinheit der Beobachtungen kann diese Erklärung aber nicht in Frage kommen.

Vielmehr dürfte die Bradykardie beim Fleckfieber als eine — von äusseren Einflüssen im wesentlichen unabhängige — unmittelbare Begleiterscheinung der Rekonvaleszenz nach dieser Krankheit aufzufassen sein.

Man findet ja bekanntlich eine Bradykardie in der Rekonvaleszenz auch nach anderen Krankheiten.

Auffällig aber bleibt beim Fleckfieber immerhin der hohe Grad der Pulsverlangsamung.

Das lässt an die Möglichkeit denken, dass nach dieser Infektionskrankheit irgendwelche besonderen chemischen Stoffe im Körper kreisen, die auf die Frequenz des Pulses einen Einfluss ausüben, ähnlich wie man dies z. B. den Gallenfarbstoffen beim Ikterus zuschreibt (vgl. Sahli, l. c. S. 93, 94).

Vielleicht kommt hier in Betracht, dass während der Fieberzeit des Fleckfiebers — unseren weiter unten noch zu besprechenden Blutuntersuchungen zufolge — wahrscheinlich ein erheblicher Zerfall von roten Blutkörperchen stattfindet.

Erinnert wird man dabei an die Pulsverlangsamung im Puerperium, die ja möglicherweise auch auf der Wirkung spezifischer im Blute der Wöchnerinnen enthaltener chemischer Stoffe beruht.

d) Blutuntersuchungen.

Blutuntersuchungen wurden in 10 Fällen vorgenommen, und zwar handelte es sich um

a) Zählungen der roten Blutkörperchen,

b) Hämoglobinbestimmungen.



Zunächst seien die Resultate tabellarisch zusammengestellt:

I. Fall. A. Tsch. (32 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
10. 6. 15.	Fieberabstieg	1 737 500	55 %	1,6	37,2—38,6°
12. 6. 15.	„	1 700 000	36 %	1,1	37,0—37,2°
15. 6. 15.	Rekonvaleszenz	2 762 500	52 %	0,9	35,9—36,1°
17. 6. 15.	„	2 443 750	54 %	1,1	35,6—36,0°
6. 7. 15.	„	2 862 500	75 %	1,3	36,0—36,4°

II. Fall. L. S. (36 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
10. 6. 15.	Ende der Kontinua	2 616 700	47 %	0,9	37,9—40,0°
12. 6. 15.	Fieberabstieg	3 750 000	62 %	0,8	37,0—38,0°
14. 6. 15.	Rekonvaleszenz	2 940 625	75 %	1,3	36,0—36,4°
17. 6. 15.	„	2 875 000	70 %	1,2	35,6—36,6°
8. 7. 15.	„	3 293 750	85 %	1,3	35,9—36,4°

III. Fall. J. B.

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
8. 6. 15.	Kontinua	2 293 750	—	—	39,5—40,4°
11. 6. 15.	„	2 380 000	65 %	1,3	38,6—39,6°
15. 6. 15.	„	1 840 000	42 %	1,1	38,7—39,5°
18. 6. 15.	Fieberabstieg-Beginn	2 321 875	47 %	1,0	38,0—38,1°
1. 7. 15.	Rekonvaleszenz	2 346 875	57 %	1,2	36,2—36,4°
8. 7. 15.	„	2 884 375	65 %	1,1	36,1—36,3°
18. 7. 15.	„	2 659 375	65 %	1,2	36,0—36,2°

IV. Fall. N. T. (32 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
11. 6. 15.	Fieberabstieg	3 137 500	54 %	0,9	37,8—38,2°
14. 6. 15.	Rekonvaleszenz	3 218 750	62 %	1,0	36,9—36,8°
16. 6. 15.	„	3 381 125	60 %	0,9	36,2—36,4°
19. 6. 15.	„	3 075 000	75 %	1,1	35,9—36,0°
4. 7. 15.	„	3 159 375	86 %	1,3	35,7—36,4°
9. 7. 15.	„	3 640 625	82 %	1,1	35,8—36,2°

V. Fall. A. K. (29 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
16. 6. 15.	Kontinua	2 937 500	71 %	1,2	38,6—40,0°
24. 6. 15.	Fieberabstieg	2 590 625	65 %	1,1	37,4—37,8°
26. 6. 15.	Rekonvaleszenz	2 971 875	62 %	1,0	35,8—36,0°
7. 7. 15.	„	2 603 125	60 %	1,1	36,2—36,4°
15. 7. 15.	„	2 843 750	60 %	1,1	35,8—36,2°

VI. Fall. K. M. (29 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
21. 6. 15.	Kontinua	3 568 750	77 %	1,1	39,0—40,0°
23. 6. 15.	„	2 993 750	77 %	1,2	39,4—40,2°
30. 6. 15.	dritter Tag der Rekonvaleszenz	1 212 500	56 %	2,3	35,8—36,2°
6. 7. 15.	Rekonvaleszenz	3 018 750	71 %	1,2	36,2—36,2°
10. 7. 15.	„	3 565 625	90 %	1,3	36,0—36,3°
17. 7. 15.	„	3 940 625	80 %	1,0	35,9—36,3°



VII. Fall. A. T. (30 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
19. 6. 15.	Beginn des Fieberabstiegs	2 950 000	68 %	1,2	39,5—40,0°
29. 6. 15.	Rekonvaleszenz	3 371 875	61 %	0,9	35,6—36,2°
4. 7. 15.	„	3 387 500	73 %	1,1	35,8—36,0°
9. 7. 15.	„	3 728 125	95 %	1,3	36,5—36,5°
18. 7. 15.	„	3 534 375	85 %	1,2	36,0—36,4°

VIII. Fall. P. Sch. (33 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
26. 6. 15.	Kontinua	2 646 875	60 %	1,1	39,2—39,6°
1. 7. 15.	Beginn der Rekonvaleszenz	2 828 125	65 %	1,1	36,0—37,0°
7. 7. 15.	Rekonvaleszenz	2 762 500	67 %	1,2	35,8—36,0°
14. 7. 15.	„	2 728 125	77 %	1,4	36,0—36,4°

IX. Fall. J. B. (29 Jahre alt.)

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
29. 6. 15.	Fieberabstieg	2 762 500	60 %	1,1	38,5—38,8°
2. 7. 15.	erster Tag der Rekonvaleszenz	2 559 375	70 %	1,4	36,5—37,0°
7. 7. 15.	Rekonvaleszenz	2 496 875	74 %	1,5	35,8—36,3°
11. 7. 15.	„	2 840 625	80 %	1,4	36,3—36,2°
20. 7. 15.	„	3 253 125	71 %	1,1	36,4—36,5°
3. 8. 15.	Gesund entlassen	4 171 875	—	—	—

X. Fall. J. B. (30 Jahre alt).

Datum	Krankheits-Periode	Zahl der roten Blutkörperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobinquotient der roten Blutkörperchen	Temperatur morg./abds.
2. 7. 15.	Kontinua	2 253 125	60%	1,3	39,8—40,2°
6. 7. 15.	Ende des Fieberabstiegs	2 678 125	65%	1,2	36,7—37,5°
8. 7. 15.	Rekonvaleszenz	2 800 000	64%	1,3	36,7—36,6°
16. 7. 15.	„	3 365 625	75%	1,1	35,8—36,2°

Bei einer Kritik dieser Untersuchungen darf natürlich nicht übersehen werden, dass derartige Messungen und Zählungen mit gewissen unvermeidlichen Fehlerquellen behaftet sind.

So beträgt bei der Zählung der roten Blutkörperchen mittels der auch hier verwendeten Rona-Zeissschen Zählkammer und bei einer Durchzählung von 200 Quadraten[1]) der „wahrscheinliche Fehler" nach Reniert (zit. nach Sahli) immer noch ca. 3%.

Berücksichtigt man diese Fehlerquellen, so muss man zugeben, dass die Anzahl der Untersuchungen allerdings wesentlich grösser als die hier berichteten sein müsste, um zu exakten, sicheren Ergebnissen zu gelangen.

Es sei daher nur mit aller Vorsicht auf das folgende Resultat hingewiesen, das sich aus unseren Untersuchungen immerhin zu ergeben scheint und das interessant genug ist, um den Wunsch nach weiterer Prüfung anzuregen:

1. In allen Fällen zeigte sich eine geringe, in einigen eine ganz ausserordentlich geringe Zahl von roten Blutkörperchen zur Zeit des Fiebers, teilweise auch noch im Beginne der Rekonvaleszenz. In allen Beobachtungen hat sich alsdann während der Rekonvaleszenz die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt, und zwar einige Male um sehr erhebliche Werte.

[1]) Mit Ausnahme der ersten Messung in Fall I, der ersten beiden in Fall II, der ersten drei in Fall III und der ersten in Fall IV, in denen aus äusseren Gründen nur eine geringere Anzahl von Quadraten durchgezählt wurde, sind bei den obigen Untersuchungen stets $16 \times 16 = 256$ Quadrate der Zählkammer durchgezählt worden.



Folgende Zahlen, die dies beweisen, seien im speziellen gegenübergestellt:

Fall I:				
am Ende des Fieberabstieges:	rund	1 700 000	rote	Blutkörperchen,
letzte Zählung:	„	2 850 000	„	„
Fall II:				
am Ende der Kontinua:	„	2 600 000	„	„
letzte Zählung:	„	3 300 000	„	„
Fall III:				
am Ende der Kontinua:	„	1 800 000	„	„
letzte Zählung:	„	2 700 000	„	„
Fall IV:				
Fieberabstieg:	„	3 100 000	„	„
letzte Zählung:	„	3 600 000	„	„
Fall V:				
Fieberabstieg:	„	2 500 000	„	„
letzte Zählung:	„	2 800 000	„	„
Fall VI:				
Kontinua:	„	3 000 000	„	„
dritter Tag der Rekonvaleszenz:	„	1 200 000	„	„
letzte Zählung:	„	4 000 000	„	„
Fall VII:				
Beginn des Fieberabstieges	„	3 000 000	„	„
letzte Zählung:	„	3 500 000	„	„
Fall VIII:				
Kontinua:	„	2 600 000	„	„
letzte Zählung:	„	2 700 000	„	„
(NB.: nur 14 Tage nach Beginn der Rekonvaleszenz.)				
Fall IX:				
Fieberabstieg:	rund	2 800 000	rote	Blutkörperchen,
erster Tag der Rekonvaleszenz:	„	2 600 000	„	„
letzte Zählung:	„	4 100 000	„	„
Fall X:				
Kontinua:	„	2 300 000	„	„
letzte Zählung:	„	3 400 000	„	„

2. Ausserdem liess sich, wenigstens in den Fällen I, III, V, VI, IX, direkt durch die Zählungen feststellen, dass die Zahl der roten Blutkörperchen während der Fieberzeit zunächst heru

ging — und in Fall I, III, VI dabei besonders geringe Werte erreichte —, um dann erst wieder anzusteigen.

Nimmt man diese beiden Tatsachen zusammen, so kann wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass während der Fieberzeit beim Fleckfieber eine starke Verringerung der Anzahl der im Kubikmillimeter vorhandenen roten Blutkörperchen einzutreten pflegt.

Fragt man sich, in welcher Weise diese Verringerung der Blutkörperchenzahl zu erklären ist, so sind zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen (vgl. Sahli, l. c. S. 671):

Die Verringerung der Zahl der roten Blutkörperchen könnte nämlich entweder lediglich auf einer „durch das Fieber bewirkten Wasserretention" oder aber auch auf einer wirklichen Verminderung durch „Zerstörung der roten Blutkörperchen" beruhen (Sahli). Selbstverständlich könnten auch beide Ursachen gemeinsam mitspielen.

Zur Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist die Bestimmung der Hämoglobinmenge von Wichtigkeit, oder vielmehr der sog. „Hämoglobinquotient" („Hämoglobinwert"), der sich aus dem Verhältnis zwischen Hämoglobinmenge und Anzahl der roten Blutkörperchen rechnerisch ergibt.

„Wenn man nämlich sowohl die Hämoglobinmenge als auch die Blutkörperchenzahl in einem gegebenen Krankheitsfalle in Prozenten der Norm ausdrückt und die prozentische Hämoglobinzahl durch die prozentische Blutkörperchenzahl dividiert, so erhält man einen Bruch, der . . . . . anzeigt, wieviel Hämoglobin das einzelne Blutkörperchen im Verhältnis zur Norm enthält" (zitiert nach Sahli).

Für diesen Bruch hat Sahli die Bezeichnung „Hämoglobinquotient oder Hämoglobinrest der roten Blutkörperchen" vorgeschlagen.

Als „Norm" ist bei unseren Bezeichnungen, dem Alter der betreffenden Patienten entsprechend, angenommen: Zahl der roten Blutkörperchen rund 5 000 000, da nach Sörensen (zitiert nach Sahli) die Normalzahl der roten Blutkörperchen bei Männern zwischen 25 und 30 Jahren 5 340 000 beträgt.

Die Berechnung ergibt also, beispielsweise in Fall I, zweite Bestimmung: 1 700 000 rote Blutkörperchen = 34%, wenn 5 000 000 = 100% gesetzt werden; Hämoglobingehalt = 36%, mithin Hämoglobinquotient = $\frac{36}{34}$ = 1,1.

Dabei ist 100% Hämoglobin als der Norm entsprechend angesehen. Nimmt man an, dass der Norm ein kleinerer Hämoglobingehalt entspricht, was wohl berechtigt wäre, so wäre der Hämoglobinquotient natürlich grösser. Setzen wir z. B. Hämoglobin 80% als Norm, so ergäbe sich in dem eben berechneten Fall ein Hämoglobinquotient $\frac{45}{34}$ = 1,3. Die im folgenden gezogenen Schlüsse erlitten also dadurch keine Einschränkung, sondern eine noch deutlichere Stütze.



Ein Blick auf die obigen Tabellen zeigt nun, dass fast durchgehends eine Vermehrung des Hämoglobinwertes der roten Blutkörperchen über $^1/_1$ hinaus vorhanden war.

Teilweise ergaben sich sogar sehr hohe Werte; so stieg der Hämoglobinquotient

im Fall I bis 1,6,
im Fall VI bis 2,3,
im Fall IX bis 1,9.

Eine solche Vermehrung des Hämoglobinwertes wäre nicht verständlich, wollte man die Verringerung der Blutkörperchenzahl im Kubikmillimeter lediglich auf „Wasserretention während des Fiebers" zurückführen.

Es zeigt sich hier vielmehr hinsichtlich der Zahl der roten Blutkörperchen und ihres Hämoglobingehaltes ein ähnliches Verhältnis, wie man es bei der perniziösen Anämie findet, bei der die Erscheinung, nach Sahli u. a. „wohl dahin zu deuten ist, dass ein Teil der roten Blutkörperchen oder das überschüssige Material zur Hämoglobinbildung in den übrig bleibenden Blutkörperchen Verwendung findet."

In der gleichen Weise dürfte sich wohl auch beim Fleckfieber die Verringerung der Blutkörperchenzahl und die damit verbundene Erhöhung des Hämoglobinwertes erklären.

Unter allem Vorbehalt, der dem oben Gesagten zufolge geboten erscheint, gelangt man daher zu dem Schluss, dass beim Fleckfieber eine bedeutende Zerstörung von roten Blutkörperchen während der Fieberperiode als wahrscheinlich anzunehmen ist.

Dabei sei erwähnt, dass man bei Fleckfieberkranken nicht selten Ikterus beobachtet.

e) Gangrän, Körperhöhlenergüsse und Ödeme.

Von verschiedenen Autoren ist auf das Vorkommen von Gangrän bei Fleckfieber aufmerksam gemacht worden.

So sagt Brauer, es sei „spontane Gangrän an den Extremitäten infolge spezifischer Entzündung der Intima der Arterien und konsekutiver Thrombose beobachtet worden. Etwas häufiger sieht man oberflächliche Gangrän, sei es an Druckstellen, sei es an den Zehen, der Nasenspitze, dem Ohr, dem Skrotum etc."

Ähnlich hat sich auch Jochmann ausgesprochen. Er fügt hinzu, dass „andere Formen oberflächlicher Gangrän, die man manchmal beobachtet, an der Nasenspitze, an den Ohren", „wohl mehr auf Zirkulationsschwäche zurückzuführen seien".

Das häufige Auftreten von Gangrän betont neuerdings ferner R. Gränz (Chefarzt des Kriegsgefangenenlagers in Gross-Magendorf), sowie Schürer v. Waldheim.

Auch unter den im Seuchenlazarett Hochstriess beobachteten Fleckfieberfällen wurde einige Male das Auftreten von Gangrän in unmittelbarem Anschluss an die Infektionskrankheit festgestellt.

Erwähnt seien als Beispiele folgende Fälle:

1. Soraj. — Aufgenommen 15. IV. 1915.

Hohes Fieber. Fleckfieberexanthem.

20. IV. Entfieberung.

25. IV. Anschwellung der Füsse.

3. V. Beide Füsse geschwollen und schmerzhaft.

Am rechten Fuss ist die 2.—5. Zehe, am linken Fuss die 5. Zehe bläulich verfärbt und schmerzhaft (beginnende Gangrän).

2. Kolz. — Erkrankte angeblich am 19. IV., wurde zunächst im Gefangenenlager an Fleckfieber mit Exanthem und hohem Fieber behandelt. Am 27. IV. begann Gangrän an beiden Füssen.

Bei der Aufnahme in das Lazarett (3. V.) zeigt sich die Haut an den drei letzten Zehen des rechten Fusses und an der 2.–5. Zehe des linken Fusses blaurot verfärbt.

Am 27. VII. war die Gangrän der Zehen, die oberflächlich geblieben war, abgestossen und geheilt, mit Ausnahme der beiden dritten Zehen. Hier war sie bis auf den Knochen fortgeschritten, befand sich aber nunmehr auch in langsamer Reinigung.

Hinsichtlich der Erklärung des Auftretens dieser Gangrän nach Fleckfieber kann man sich wohl ohne weiteres den oben genannten Autoren anschliessen und eine durch die Infektionserreger hervorgerufene Gefässschädigung als Ursache annehmen. Inwieweit die hierbei zugrunde liegenden Gefässschädigungen Beziehungen zu den Veränderungen haben, die E. Fränkel bei Fleckfieber an den Hautgefässen nachgewiesen hat, müssen erst noch weitere Untersuchungen lehren.

Schwieriger zu beurteilen ist die Frage der Ödeme und Körperhöhlenergüsse.

Wir haben in zahlreichen Beobachtungen Ödeme, und mehrfach auch Ascites, in unmittelbarem Anschluss an Fleckfieber, sozusagen unter unseren Augen, entstehen und meistens nach einiger Zeit wieder zurückgehen sehen.

Diese Erscheinungen fanden sich teilweise in Fällen, in denen im Urin Eiweiss nachweisbar war, teils aber auch ohne feststellbare Erkrankung an den Nieren und ohne eine Erkrankung anderer innerer Organe, durch die das Auftreten der Transsudate hinreichend erklärt gewesen wäre. (Hauptsächlich handelte es



sich um Ödeme an den unteren Extremitäten und am Skrotum.)

Wie schon betont, sind nun aber ausserdem eine Reihe weiterer Fälle in unsere Beobachtung gelangt, in denen Ödeme und Körperhöhlenergüsse — teilweise allerhöchsten Grades (siehe unter g) Todesfälle und Obduktionen) — bestanden, ohne dass vorausgegangenes Fleckfieber feststellbar war und ohne dass sonst eine bestimmte Ursache der eigenartigen Erkrankung direkt aufgedeckt werden konnte.

Auch in diesen Beobachtungen war Eiweiss im Urin zuweilen zwar nachzuweisen, zuweilen aber fehlte eine Veränderung der inneren Organe, die man mit den Ödemen hätte in unmittelbaren Zusammenhang bringen können.

Besondere Erwähnung verdient folgende Beobachtung, die mit Hodensacködem und Gangrän einherging:

Fall Boik. — Aufgenommen 9. IV. 1915.

Am 10. und 11. IV. geringe Temperatursteigerung. Am 12. IV. Fieber bis 39,0°. Am 13. IV. Temperatur bis 39,4°. In der Folgezeit ist Pat. andauernd fieberfrei.

12. IV. Äusserst magerer Mann. Auf Fragen gibt er unverständliche Antwort. Über beiden Lungen Rasseln und bronchiales Atmen. Ulcus (wie ein Dekubitalgeschwür aussehend) über dem linken Trochanter major und am Rücken.

14. IV. Starkes Ödem des Skrotums und des Penis. Die Haut an der Unterseite des Skrotums hat sich abgestossen und es liegt eine eitrig belegte Wundfläche hier zutage, in deren Umgebung die Haut stark bläulich verfärbt ist. Auch mit Hilfe des Dolmetschers sind keine Antworten zu erhalten. Pat. macht einen verwirrten Eindruck. Puls klein. Grosse allgemeine Schwäche.

16. IV. Sensorium freier. Penisödem geringer.

19. IV. Jodkaliumbehandlung (siehe hierzu unter f) Therapie).

21. IV. Hodensackgangrän im Fortschritt.

23. IV. Ausgedehnte Gangrän der Skrotalhaut.

25. IV. Entsprechend der unteren Wand des Hodensackes hat sich die Haut abgestossen. Es liegt eine eitrig belegte Wundfläche frei. Die Hoden sind nicht mit ergriffen. Ödem des Hodensackes besteht nicht mehr. Bewusstsein frei.

3. V. Die Gangränfläche reinigt sich allmählich.

4. VI. Hodensack fast vollständig überhäutet.

24. VI. Wundfläche verheilt. Pat. ist noch etwas schwach, hat sich aber im ganzen gut erholt.

Bemerkenswerterweise sind nun ganz ähnliche Fälle von Hydrämien (oder Ödemen) auch in anderen Kriegsgefangenenlagern etwa in der gleichen Zeit zur Beobachtung gelangt, und in zwei interessanten Mitteilungen haben sich Rumpel und F. Levy mit



der Frage nach der Ursache der eigentümlichen Erkrankungen beschäftigt.

Rumpel schildert diese Fälle, indem er sagt: „In einigen Kriegsgefangenenlagern waren vorzugsweise unter den russischen Kriegsgefangenen seit einigen Wochen eigentümliche Erkrankungen vorgekommen, die unter schweren hydrämischen Erscheinungen verliefen und unter zunehmender Blutarmut und Kachexie nicht selten zum Tode führten.“ (Siehe hierzu auch unten unter g) Todesfälle und Obduktionen.)

Bei der Erörterung der Ursache dieser Hydrämien unterzieht Rumpel zunächst die Ansicht einer Kritik, dass es sich in diesen Beobachtungen etwa um „Beriberi oder skorbutartige Erkrankungen“ handle. Er kommt zu dem Schluss, dass die Erscheinungen weder auf Unterernährung noch auf einseitige Ernährung zurückgeführt werden können. (Näheres siehe in der Arbeit von Rumpel.)

Andererseits vermochte Rumpel bei der Untersuchung solcher Leute in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle im Blute Rekurrensspirillen nachzuweisen.

Daraufhin gelangt er zu dem Resultat, „dass die mit Ödem einhergehenden schweren kachektischen Zustände in den Gefangenenlagern mit einer Rekurrensinfektion in Zusammenhang stehen“.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Levy. Auch er hat Rekurrensspirillen im Blute der Ödemkranken nachgewiesen. Levy macht in seiner Mitteilung besonders auf die Gefahr einer Mischinfektion zwischen Fleckfieber und Rekurrens aufmerksam.

Auf Grund dieser Mitteilungen muss man die Frage aufwerfen, ob es sich etwa auch in unseren Beobachtungen um Rekurrens gehandelt hat.

Bei einer solchen Erwägung bleibt aber zunächst zu betonen, dass wir, wie erwähnt, in einer Reihe von Fällen Ödem und teilweise auch Ascites im Anschluss an eine typisch verlaufene Fleckfiebererkrankung auftreten sahen. Wollte man also trotzdem hier Rekurrens als Ursache ansehen, so müsste regelmässig eine Mischinfektion vorgelegen haben, wie dies Levy in seinen Fällen auch tatsächlich anzunehmen scheint.

Da die Arbeiten von Rumpel und Levy damals noch nicht vorlagen, so ist in den hiesigen Beobachtungen allerdings das Blut nicht besonders auf Rekurrens untersucht worden. Soviel aber lässt sich sagen, dass keinerlei bestimmtes Symptom in diesen oder in



einem anderen unserer Fälle auf Rekurrens hinwies, während doch im allgemeinen gerade Rekurrens eine Erkrankung ist, die einen sehr charakteristischen klinischen Verlauf aufweist.

Dass bei einer durch Läuse hervorgerufenen Epidemie, wie es beim Fleckfieber der Fall ist, auch der Gedanke an Rekurrens immer vor Augen stand, ist ja selbstverständlich. Wäre aber wirklich in den Beobachtungen, wo zweifellos Fleckfieber vorlag, das Ödem immer nur die Folge einer Mischinfektion mit Rekurrens gewesen, so müsste sich in diesen oder anderen Beobachtungen doch wenigstens irgend einmal die Rekurrensinfektion auch durch ihren sonstigen Verlauf kenntlich gemacht haben.

Es ist aber, wie gesagt, hier in der ganzen Zeit nicht ein einziger derartiger Fall vorgekommen.

Daher halte ich in unseren Beobachtungen das Ödem nicht für die Folge einer ganz hypothetischen Mischinfektion mit Rekurrens, sondern für eine reine Folgeerscheinung des Fleckfiebers, und komme im Hinblick auf die Arbeiten von Rumpel und Levy zu dem Schluss, dass derartige Zustände eben nicht nur nach Rekurrens, sondern auch nach Fleckfieber — (und wohl auch nach noch anderen Infektionskrankheiten) — sich einstellen können, eine Annahme, die ja von vornherein nur durchaus wahrscheinlich ist.

Auch Rumpel gibt übrigens zu, dass die Ödeme nicht gerade auf Rekurrens beruhen müssen, vielmehr erwähnt er selbst das Vorkommen von Ödemen nach Malaria.

Was nun die Frage nach der Ernährungsweise als Ursache dieser eigentümlichen Ödeme anbetrifft, so schliesse ich mich Rumpel durchaus an, nur halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass beim Zustandekommen bzw. der Häufigkeit des Auftretens solcher Ödeme die Art der Ernährung mitwirkend in Betracht kommen mag.

Hingewiesen sei in dieser Hinsicht auf die Arbeiten von Cramer und Birnbaum über die „Schwangerschaftsödeme“, denen zufolge auch auf diese, an und für sich durch die Schwangerschaft selbst bedingten Ödeme die Art der Ernährung einen Einfluss ausüben soll[1]).

[1]) „Nach neueren Untersuchungen (Cramer, Birnbaum) sind die Schwangerschaftsödeme, auch in den Fällen, in denen sie ohne eine Spur von Albuminurie auftreten, nicht als Stauungsödeme aufzufassen, sondern sie sind die Folge einer allgemeinen toxischen Schädigung, die (im Sinne der Cohnheim-Lichtheimschen Theorie von der Entstehung der Ödeme) die Kapillarwände trifft.

Wie steht es nun aber mit denjenigen Beobachtungen, in denen die Ödeme sowohl in Rumpels Beobachtungsreihe wie in unserer auftraten, ohne dass überhaupt das Vorausgehen irgend einer Infektionskrankheit direkt festgestellt werden konnte?

Ich meine, man kann Rumpel durchaus Recht geben, wenn er bei seinem Material, wo es sich eben um eine ausgesprochene Rekurrensepidemie handelte, auch solche Ödemfälle (immerhin 33,4% seiner Beobachtungen) auf Rekurrens zurückführt, in denen Rekurrens nicht direkt nachgewiesen worden ist.

Mit nicht geringerem Recht aber wird man da, wo es sich, wie bei uns, um eine reine Fleckfieberepidemie handelte, annehmen, dass hier die fraglichen Ödemfälle, wenn nicht ausschliesslich, so doch meistens durch Fleckfieber bedingt waren.

Auf jeden Fall gewinnen diese Ödemfälle ein ganz besonderes pathologisches Interesse sowohl für die allgemeine Lehre von den Infektionskrankheiten wie für die allgemeine Lehre von den Ödemen.

Was ihre Erklärung anbetrifft, so hat Jochmann, wie Rumpel erwähnt, die auch früher schon bekannten Ödeme der Rekurrenskranken auf eine abnorme Durchlässigkeit der Kapillarwände zurückgeführt.

Diese Annahme erscheint sehr berechtigt und dürfte auch auf die Transsudate nach Fleckfieber zu übertragen sein. Es ist eben vermutlich nicht nur der bei Rekurrens, sondern in ähnlicher Weise auch der bei Fleckfieber im Blute kreisende Giftstoff geeignet, eine abnorme Durchlässigkeit der Gefässe zu erzeugen.

Nach Beobachtungen Cramers können nun diese Schwangerschaftsödeme durch Kochsalzentziehung zum Verschwinden oder wenigstens zu erheblicher Besserung gebracht werden. Cramer schreibt daraufhin für diesen Zustand eine kochsalzfreie Diät vor."

„Cramer meint dabei, dass in der Schwangerschaft augenscheinlicherweise eine Kochsalzretention zustande kommt und die Ursache für die Entstehung der Ödeme abgibt. Diese Ansicht Cramers konnte aber Birnbaum bei experimentellen Untersuchungen über den NaCl-Stoffwechsel nicht bestätigen. Birnbaum führt die Schwangerschaftsödeme daher in letzter Linie nicht auf Kochsalzretention zurück, sondern er hält sie für die Folge einer Schädigung durch spezifische Giftstoffe, die . . . . . . im Organismus der Schwangeren auch sonst eine wichtige Rolle spielen sollen. Um die Erfolge Cramers beim Hydrops gravidarum zu erklären, nimmt Cramer an, „dass die Einführung einer reizlosen Diät bei toxischen Zuständen mit imstande ist, die Wirkung derartiger Toxine einzuschränken bzw. aufzuheben"" [vgl. Bruno Wolff (20)].

Eine solche Anschauung entspricht im Grunde nur der von Cohnheim und Lichtheim schon im Jahre 1877 für die Scharlachödeme begründeten, viel erörterten Ödemtheorie.

Nach dieser Theorie, die durch Magnus vor einigen Jahren eine neue experimentelle Stütze erhalten hat, kommen die Scharlachödeme durch eine Schädigung zustande, die infolge der Grundkrankheit die sonst undurchlässigen Kapillarwände betroffen und abnorm durchlässig gemacht hat.

Es ist selbstverständlich, dass die Anhäufung der Giftstoffe besonders gross und ihre Folge besonders schwerwiegend sein muss, wenn die Nieren erkrankt sind und die Ausscheidung des Giftes dadurch behindert ist.

Dass die Nierenerkrankung aber keine unbedingte Vorbedingung für das Zustandekommen dieser Transsudate ist, wird durch die Ödeme bei Fleckfieber und bei Rekurrens in besonderem Masse bewiesen. Gerade aus diesem Grunde dürften die Ödeme und Körperhöhlenergüsse bei Fleckfieber und Rekurrens ein ganz besonderes allgemein pathologisches Interesse verdienen.

Wie vorhin schon erwähnt, sind in ganz ähnlicher Weise von Cramer und Birnbaum auch die „Schwangerschaftsödeme" bei Schwangeren ohne Albuminurie erklärt worden.

Eine weitere Erkrankung, bei der, wie ich an anderer Stelle erörtert habe, die Ödeme gleichfalls in einem ähnlichen Sinne aufzufassen sind, ist der sog. „Hydrops fetus universalis". Auch dieser nicht ganz selten zu beobachtende Zustand, den ich bei Tieren experimentell hervorrufen konnte [siehe Bruno Wolff, l. c. (19)], beruht, meiner Ansicht nach, darauf, dass während des intrauterinen Lebens bestimmte Giftstoffe die fetalen Gefässe schädigen, sie durchlässig machen und dadurch den allgemeinen Hydrops herbeiführen, mit dem solche Kinder geboren werden [vgl. hierzu auch die wichtige, hierher gehörige Beobachtung von Sitzenfrey (16)].

f) Therapie.

Ein grosser Teil der in unsere Beobachtung gekommenen Fälle verlief günstig, ohne dass — von der allgemeinen Pflege und Bettruhe abgesehen — eine besondere Behandlung stattgefunden hat.

In anderen Fällen wurden reichlich Analeptika angewandt und auch die Digitalispräparate gegeben, wie dies allgemein empfohlen wird.

Feuchte kühle Packungen sind bei unruhigen Kranken mit gutem Erfolg verabreicht worden.

Hervorgehoben sei folgendes:

Besondere Sorge wurde dafür getragen, dass die Patienten, die mit trockener Zunge, trockener Haut und mehr oder weniger schwerer Benommenheit dalagen und in diesem Zustand ein Wasserbedürfnis vielleicht häufig nicht empfinden und äussern konnten, reichlich Flüssigkeit erhielten, teils als Getränk, ausserdem aber auch durch häufige Klistiere von je $^1/_2$ Liter.

Um zugleich ein Analeptikum zu verwenden, wurden dabei Kaffeeklistiere gegeben.

Die Wirkung dieser Behandlung schien eine günstige zu sein.

Der Eindruck, dass die Zufuhr grösserer Flüssigkeitsmengen bei diesen Kranken von Wert ist, wurde verstärkt gerade durch die schwersten Fälle mit tiefer Benommenheit, in denen die Patienten die Kaffeeklistiere nicht bei sich behalten.

Solchen Kranken wurde nämlich, auf Veranlassung von Herrn Generaloberarzt Dr. Böse, physiologische Kochsalzlösung subkutan injiziert und dabei wurde mehrmals eine momentane Besserung gesehen.

Kurz angeführt seien hier folgende fünf Fälle:

1. F. L.

21. IV. 1915. Temp. morgens 39,2°, abends 39,7°. Zyanose. Schwerste Benommenheit. Auf Anruf reagiert Patient nicht.

Subkutane Kochsalzinjektion.

Während dieser, nach Einlauf von ca. $^3/_4$ Liter, wird Patient klarer, klagt über Durst, lässt sich aufrichten und trinkt einen Tassenkopf Kaffee.

Weiterhin Genesung nach Komplikation durch Otitis media purulenta.

2. G. B.

18. IV. 1915. Temp. morgens 39,6°, abends 39,6°. Pat. ist vollkommen benommen, reagiert auf Fragen nicht. Puls weich. Digalen. — Subkutane Kochsalzinjektion.

19. IV. Temp. morgens 40,0°, abends 40,0°. Pat. ist vollkommen benommen. Tonische Krämpfe der Arme. Trismusartige Erscheinungen. Keine Genickstarre. — Digalen. Kaffeeklistiere. — Subkutane Kochsalzinjektion. Während dieser wird das Bewusstsein etwas freier; Pat. richtet sich nach Einlauf von ca. $^3/_4$ Litern, die schnell resorbiert werden, auf, verlangt zu trinken.

Nachmittags wieder Delirien.

20. IV. Noch benommen, sitzt im Bett, nimmt Nahrung.

21. IV. Noch Benommenheit, doch nimmt Pat. Getränke und Speise zu sich. Dann weitere Besserung und Genesung.

3. M. S.

20. V. 1915. Temp. morgens 38,4°, abends 39,7°. Vollkommene Benommenheit. Sehr starke Delirien. Wildes Toben, so dass der Pat., der wie ein wildes Tier um sich beisst, von 5 Mann gehalten werden muss. Puls schlecht.

Subkutan ca. ein Liter physiologische Kochsalzlösung.

Danach fast sofortiges Ruhigerwerden und Nachlassen der Delirien.

Am folgenden Tage viel klarer. Später Genesung.

4. M. W.

29. V. 1915. Temp. morgens 39,0°, abends 39,0°. Starke Delirien. Pat. ist schwer benommen, reagiert nicht auf Anruf. Stierer Blick. Tonisch-klonische Muskelkontraktionen.

Injektion physiologischer Kochsalzlösung. Abends: Noch schwere Benommenheit. Pat. schlägt mit den Armen zwangsartig um sich.

Nochmalige Injektion physiologischer Kochsalzlösung (9 Uhr abends).

Danach wird Pat. ruhiger. Um 12 Uhr nachts nimmt er Nahrung zu sich.

Am folgenden Tage ist er wesentlich klarer. Später Genesung.

5. T. P.

11. V. 1915. Temp. morgens 39,2°, abends 39,9°. Puls 112. Haut sehr trocken. Zunge gelb belegt. Kaffeeklistier.

Abends: Mässige Benommenheit. Haut und Zunge sehr trocken. Puls von mässiger Spannung, etwa 100. Subkutane Injektion von 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung.

Während der Injektion wird Pat. etwas munterer, äussert Durstgefühl, trinkt unmittelbar nach der Injektion etwa einen Tassenkopf Kaffee.

Am folgenden Tage: Sensorium freier, Puls noch wenig gespannt.

Später Genesung.

Die subkutan einverleibte Kochsalzlösung wurde, wie aus diesen Beobachtungen hervorgeht, sehr schnell resorbiert, ein Zeichen für das Wasserbedürfnis des Körpers bei diesem Zustande, und die Patienten wurden, teilweise noch während der Injektion, klarer. Nachdem sie vorher nicht reagiert hatten, liessen sie sich aufrichten und verlangten zu trinken.

Eine Beeinflussung der Temperatur durch die Kochsalzinjektion wurde nicht festgestellt. Es handelte sich vielmehr hauptsächlich um ein Freierwerden des Bewusstseins.

Diese therapeutischen Erfahrungen sind wohl im Sinne einer Entgiftung des Körpers oder wenigstens einer Verdünnung des im Blute vorhandenen Giftstoffes aufzufassen.

Ähnliche günstige Beobachtungen bei Flüssigkeitszufuhr sind ja auch bei anderen schweren Intoxikationskrankheiten gemacht worden, so von Lenhartz (zit. nach Grober) beim Typhus abdominalis und von den Gynäkologen bei den Schwangerschaftstoxikosen.

Was das Fleckfieber anbetrifft, so hat auch Jochmann „reichliche Flüssigkeitszufuhr" „im Interesse der Durchspülung und Verdünnung der im Körper kreisenden Toxine für geboten erachtet".

Kurz bemerkt sei hier schliesslich noch, dass ich in Fällen von Gangrän und von Ödemen Jodkalium gegeben habe, von der oben erörterten Anschauung aus, dass diese Krankheits-



erscheinungen auf einer Gefässschädigung beruhen. Es ist natürlich schwer, über die Wirkung des Jodkaliums in diesen Fällen ein sicheres Urteil abzugeben; immerhin schien der Einfluss im ganzen ein günstiger zu sein.

g) Todesfälle und Obduktionen.

Im vorhergehenden wurde unterschieden zwischen

Gruppe I: Fälle, in denen mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Fleckfieber gestellt wurde.

Gruppe II: Fälle, die durch Ödeme, Körperhöhlenergüsse oder Gangrän ausgezeichnet waren, in denen aber ein typischer Fleckfieberverlauf nicht (oder doch nicht mit hinreichender Sicherheit) festgestellt werden konnte.

Bei der folgenden Erörterung der Todesfälle sollen diese beiden Gruppen getrennt besprochen werden:

Gruppe I.

Fleckfieber klinisch mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit festgestellt.

Lassen wir den einen erst drei Monate nach dem Fleckfieber an Tuberkulose Verstorbenen ausser Betracht, so starben, wie erwähnt, von 285 Fällen dieser Gruppe sechs Kranke.

Von diesen sechs habe ich bei fünf eine Obduktion ausgeführt.

Ausserdem habe ich eine Obduktion vorgenommen bei einem Manne, der im Kriegsgefangenenlager — sehr wahrscheinlich an Fleckfieber — gestorben war und als Leiche behufs Obduktion in das Lazarett eingeliefert wurde.

Es kann mithin hier über sechs Obduktionen der Gruppe I berichtet werden:

Fall I. (Abus.) Klinisch Fleckfieber.

Siehe oben Fiebertafel 42.

14. IV. Fleckfieberexanthem.
22. IV. Exanthem hämorrhagisch.
25. IV. Zyanose. Bewusstlosigkeit.
Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:
Ausgedehnte Pneumonie im Unterlappen der linken Lunge.
Stauungsnieren. Stauungsleber.
Keine Milzschwellung (Milz klein). Kleine Milzinfarkte.



Fall II. (Chrisian.) Klinisch Fleckfieber.

Siehe oben Fiebertafel 40.

18. V. Roseola.

20. V. Geringes Ödem der Füsse. Kein Eiweiss.

21. V. Verworrenheit.

22. V. Sehr benommen.

23. V. Ausgedehntes hämorrhagisches Exanthem. Sensorium getrübt. Blutiger Durchfall. Puls klein.

Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Anämie der Schleimhäute. Bauchdeckenödem. Hydroperikard.

Pleuratranssudate.

Ekchymosen auf Pleura und Perikard.

Kompressionsatelektase der Lungen. Lungenödem. Diffuse Bronchitis. Ascites. Ekchymosen auf der Darmserosa. Stauungsleber.

Sulziges Ödem des Mesenteriums und des Netzes, der Nierenkapsel.

Milz von gewöhnlicher Grösse, weich.

(NB. Die Darmserosa erschien fast im ganzen Bereich des Dünndarms buntgesprenkelt durch zahllose kleine, unscharf begrenzte rotbraune Striche und Tupfen. Ähnliche Flecke [Ekchymosen] fanden sich zahlreich auch auf dem Wandperitoneum.)

Fall III. (Tschuch.) Klinisch Fleckfieber.

Siehe Fiebertafel 43.

26. V. Ausgedehnte Roseolen.

28. V. Grosse Schwäche.

30. V. Puls flatternd 120. Atmung 48. Sensorium frei.

31. V. Dyspnoe. Kleiner Puls.

1. VI. Dyspnoe. Puls nicht zählbar.

Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Ekchymosen auf dem Epikard. Alte Endokarditis. Hypostatische Pneumonie. Bronchitis. Lungenödem. Hochgradige Laryngitis und Tracheitis. Milztumor.

(NB. Auf den Tonsillen fand sich ein geringer graugelber, leicht abwischbarer Belag. Im Kehlkopf: Der Schleimhaut anhaftender gelblich schleimiger, fetziger, teilweise membranartiger Belag, der sich leicht fortwischen lässt. Darunter liegt die gerötete Schleimhaut, die makroskopisch keine Substanzverluste erkennen lässt.)

Fall IV. Klinisch vermutlich Fleckfieber (Sepsis nicht ausgeschlossen).

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Geringes Hautödem.

Pleuritis haemorrhagica et exsudativa. Ausgedehnte Pneumonie in beiden Lungen.



Zahlreiche Ekchymosen in verschiedenen Organen. Milztumor.

(NB. Zahlreiche stecknadelkopfgrosse Ekchymosen auf dem Epikard. Zahlreiche kleine Ekchymosen in der Schleimhaut des Kehlkopfes. In der Magenschleimhaut zahlreiche stecknadelkopfgrosse, blaurote Flecke. Auf der Serosa des Dickdarms zahlreiche, teils strichförmige, teils rundliche, in der Serosa gelegene gelbrote Flecke mit unscharfen Grenzen.

Milz: Etwa um das Doppelte vergrössert; in der Kapsel ausserordentlich zahlreiche Ekchymosen, so dass die Milz dadurch vollkommen bunt erscheint. Pulpa ausserordentlich weich, zerfliessend. Schnittfläche blaurot, teilweise schwarz.)

Fall V. (Petr.) Klinisch Fleckfieber.

Siehe Fiebertafel 44.

29\. VI. Kopfschmerzen. Schüttelfrost. Konjunktivitis. Angina. Ausgedehnte Roseola. Puls klein, 117. Herztöne rein.

8\. VII. Sensorium frei. Roseola zurückgegangen.

9\. VII. Benommenheit. Puls klein.

10\. VII. Dyspnoe. Puls klein, 140.

12\. VII. Exitus.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Myodegeneratio cordis. Ausgedehnte Bronchopneumonie, besonders im Unterlappen der linken Lunge. Kleine Käseherde in beiden Lungen-Oberlappen.

Milztumor. Nephritis. Hyperämie des Gehirns.

(NB. Gehirn stark hyperämisch, sonst makroskopisch ohne Besonderheit. Kehlkopfschleimhaut etwas gewulstet und gerötet. Gefässe stark injiziert. Milz etwa auf das Doppelte vergrössert, ausserordentlich weich. Auf dem Durchschnitt quillt die Pulpa stark hervor.)

Fall VI. (Kukt.) Als Leiche behufs Obduktion eingeliefert.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Auf der Haut ausgedehntes Exanthem vom Charakter eines Fleckfieberexanthems.

Hydroperikard. Bronchopneumonie in beiden Lungen.

Ascites.

Nierenkapsel ödematös. Stauungsnieren.

Stauungsleber. — Milz mässig vergrössert, von ziemlich weicher Konsistenz. Zahlreiche Ekchymosen auf der Darmserosa.

Hyperämie des Gehirns.

(NB. Gehirn, abgesehen von starker Hyperämie, makroskopisch ohne Besonderheit.)



Gruppe II.

Fälle mit Gangrän oder mit Ödemen bzw. Körperhöhlenergüssen. — Typischer Fleckfieberverlauf nicht — (oder wenigstens nicht mit hinreichender Sicherheit) — festgestellt.

Von den 29 Fällen dieser Gruppe sind, wie erwähnt, neun Kranke gestorben. Unter diesen habe ich bei sieben eine Obduktion ausgeführt.

Fall VII. (Chwall.) Klinisch: Ödeme.

Bei der Aufnahme (17. IV.): Sensorium vollkommen getrübt. Röcheln. Puls nicht fühlbar. Gesicht gedunsen. Ödem der Augenlider. Ödem beider Beine. Urin nicht zu erhalten. — 18. IV. Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Bronchopneumonie. Ekchymosen auf dem Epikard und der Darmserosa. Nieren makroskopisch ohne Besonderheit. Geringe Milzschwellung. Ascites. Ödeme.

Fall VIII. (Silb.) Klinisch: Ödeme, Ascites, langwieriges Fieber.

15. IV. Aufnahme in das hiesige Lazarett. Anämie. Brustschmerzen. Husten.

19. IV. Ausgedehnte Ödeme.

20. IV. Ascites.

25. IV. Im Urin Spuren von Eiweiss. Ascites.

26. IV. Im Urin Eiweiss.

27. IV. Hochgradige Anämie.

28. IV. Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Auf der Haut stecknadelkopfgrosse bis linsengrosse (hämorrhagische) Flecke von blauroter Farbe. Ausgedehnte miliare Tuberkulose in beiden Lungen und Phthisis ulcerosa.

Alte Infarktschwiele im Papillarmuskel der Mitralis.

Reichlicher seröser Erguss in beiden Pleurahöhlen.

Ascites.

Hämorrhagische und tuberkulöse Nephritis.

Tuberkulöse Darmgeschwüre.

Fettleber.

Hochgradige allgemeine Anämie.

Fall IX. (Kas.) Klinisch: Ödeme, Ascites, Pneumonie, langdauerndes Fieber.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Pleuritis exsudativa mit grossem, serösem Erguss beiderseits.

Vollständige Atelektase und Ödem der rechten Lunge.



Ausgedehnte Pneumonie mit grauer Hepatisation in beiden Lappen der linken Lunge.

Nephritis haemorrhagica. Stauungsleber. Milztumor.

Ascites.

Hautödem.

Fall X. (Rek.) Klinisch: Ödeme, Ascites (Fleckfieber?).

16.—24. IV. Hoch fieberhafte Erkrankung. Zunge dick gelb belegt. Verdacht auf Fleckfieber. Jedoch ist ein Exanthem nicht zu bemerken.

17. IV. Durchfall mit Blut.

24. IV. Ödem des linken Unterschenkels. Darmatonie und Meteorismus.

4. V. Starker Durchfall. Im Urin reichlich Eiweiss.

5. V. Leib stark aufgetrieben. Durchfall. Füsse und Unterschenkel ödematös. Sensorium getrübt.

6. V. Zunehmende Schwäche und Anämie. Lippen fast weiss.

7. V. Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Allgemeines Hautödem.

Herz blass und anämisch.

Pleuratranssudate.

Ascites.

Nephritis parenchymatosa.

Stauungsleber.

(NB. Milz nicht vergrössert, ohne Besonderheit auf dem Durchschnitt dunkelrot, glatt. Knochenmark auf dem Durchschnitt der Rippen himbeerartig, auf dem Querschnitt des Femur erdbeerartig, auf dem Frontalschnitt des oberen Femurendes himbeerartig, blass blaurot.)

Fall XI. (Kalidj.) Klinisch: Ödeme, Ascites.

Fieberhafte Erkrankung.

Angeblich seit 24. IV. Anschwellung der Beine und des Gesichts.

5. V. Starkes Ödem beider Unterschenkel und Füsse.

7. V. Ascites. Rasseln über der rechten Lunge. Urin: Eiweiss schwach +.

9. V. Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Phthisis ulcerosa mit Lungengangrän.

Hydroperikard.

Ascites.

Stauungsleber.

Milz von gewöhnlicher Grösse, weich.

Allgemeines Hautödem.

(NB. Nieren: Kapsel glatt abziehbar. Oberfläche und Schnittfläche im ganzen blassrot. Gefässe ziemlich stark injiziert. Nierenzeichnung deutlich.)

Fall XII. (Gens.) Klinisch: Ödeme (Fleckfieber?).

Erkrankte angeblich am 2. V. 1915 im Lager an Ödemen, hat vorher angeblich Kopfschmerzen gehabt.



11. V. Starkes Ödem des Gesichtes, der Brust, des Rückens, der Arme und der Beine sowie des Hodensackes. Der Hodensack ist bis auf Kindskopfgrösse angeschwollen. Ascites. Roseolaartige Flecke an der linken Brustseite. Zunge gelb belegt, mit himbeerfarbener Spitze.

Herztöne abgeschwächt. Starke Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts. Bronchialatmen. Hohes Fieber. (Fleckfieber?)

20. V. Zunahme der Ödeme. Benommenheit.

21. V. Exitus letalis.

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Hydroperikard. Hydrothorax. Anämie und Myodegeneratio cordis.

Ekchymosen auf dem Perikard. Atelektase des Unterlappens beider Lungen. Diffuse Bronchitis.

Ascites.

Milztumor. Nephritis.

(NB. Milz etwa um die Hälfte vergrössert. Oberfläche glatt. Konsistenz ziemlich weich. Pulpa hervorquellend.)

Fall XIII. (Katj.) Klinisch: Ödeme, Tuberkulose (Fleckfieber?).

Langdauernde fieberhafte Erkrankung.

26. V. An beiden Brustseiten feine roseolaartige Flecke. Schwellung beider Füsse. Zehen kalt, blaurot verfärbt.

28. V. Gesichtsödem.

7. VI. Ödem der Füsse. Hochgradige Anämie. (Im Sputum sind Tuberkelbazillen nachgewiesen.)

Makroskopischer Obduktionsbefund:

Beiderseitige Pleuritis.

Ausgedehnte Lungentuberkulose.

Myodegeneratio cordis.

Perihepatitis chronica.

Miliare Tuberkulose der Milz, der Nieren, der Leber.

Allgemeines Hautödem.

Fasst man die hauptsächlichen Resultate dieser Obduktionen zusammen, so ist für die Fälle der Gruppe I, in denen Fleckfieber klinisch diagnostiziert wurde, ganz besonders der Befund ausserordentlich zahlreicher Ekchymosen hervorzuheben.

Die Ekchymosen zeigten sich in Fall II auf Pleura, Perikard und Darmserosa, in Fall III auf dem Epikard, in Fall IV auf dem Epikard, in der Schleimhaut des Kehlkopfes und Magens, auf der Serosa des Dickdarms und besonders zahlreich in der Kapsel der Milz, in Fall VI auf der Darmserosa.

In Fall II wies die Darmserosa ein besonders eigentümliches Bild auf: Sie war, wie erwähnt, fast im ganzen Bereich des Dünndarms durch zahllose kleine, un-



scharf begrenzte rotbraune Striche und Tupfen (Ekchymosen) buntgesprenkelt. Ähnlich war auch im Fall VI die Darmserosa mit zahlreichen Ekchymosen besetzt.

Von speziellem Interesse sind die Befunde an der Milz:

Während in Fall I und II die Milz nur klein oder von gewöhnlicher Grösse war, bestand eine Milzschwellung in Fall III, IV, V und VI. Die Milz war dabei von weicher, teilweise sogar von ausserordentlich weicher Beschaffenheit.

Hervorzuheben ist ferner folgendes:

In Fall III fand sich eine eigenartige (oben näher beschriebene) Laryngitis. Auch in Fall V war die Kehlkopfschleimhaut verändert. (Bei diesem Befunde sei darauf hingewiesen, dass man, wie auch Jochmann erwähnt, im klinischen Verlauf des Fleckfiebers Störungen von seiten des Kehlkopfes [Laryngitis, Aphonie] nicht selten beobachtet.)

Sehr auffallend sind die Befunde von Ascites und Pleuratranssudaten in Fall II, verbunden mit eigenartigem, sulzigem Ödem des Mesenteriums, des Netzes und der Nierenkapsel, ferner der Befund von allerdings nur geringem Hautödem in Fall IV, sowie von Ödem der Nierenkapsel in Fall VI. Diese Obduktionsergebnisse bestätigen die obigen Bemerkungen über das häufige Vorkommen von Ödemen und Körperhöhlenergüssen bei sicher festgestelltem Fleckfieber.

Gehirnsektionen wurden zweimal ausgeführt (Fall V und VI). Beide Male fand sich Hyperämie, sonst makroskopisch am Gehirn nichts Besonderes.

Schliesslich sei erwähnt, dass sich in allen sechs Fällen Erkrankungen der Lungen — Pneumonie, Bronchopneumonie, Bronchitis — nachweisen liessen. —

Etwas abweichend hiervon sind die Resultate der Fälle VII—XIII (Gruppe II, typischer Fleckfieberverlauf nicht oder nicht mit hinreichender Sicherheit festgestellt).

Bei diesen Fällen, die klinisch durch Ödeme und Körperhöhlenergüsse ausgezeichnet waren, ergab die Sektion zunächst die Bestätigung dieser klinischen Befunde. Im übrigen ergab sich folgendes:

Bemerkenswerte Ekchymosen, die in den Fällen der Gruppe I so sehr hervortraten, fanden sich unter den Beobachtungen der Gruppe II nur in Fall VII und VIII.



Ein Milztumor zeigte sich nur in Fall VIII, IX, XII.

An den Nieren waren in fast all diesen Beobachtungen makroskopisch erkennbare Veränderungen festzustellen.

Mit Ausnahme von Fall X sind auch hier in allen Beobachtungen schwere Erkrankungen der Lungen vorhanden gewesen — Pneumonie, Bronchopneumonie, Bronchitis — sowie in Fall VIII, XI und XIII miliare Lungentuberkulose bzw. Phthisis ulcerosa, verbunden in Fall XI mit Lungengangrän.

Die Frage der Zugehörigkeit dieser sieben Beobachtungen zum Fleckfieber oder zu anderen Infektionskrankheiten ist bereits oben erörtert worden.

Jedenfalls zeigt sich, dass unter den durch Ödeme und Körperhöhlenergüsse im besonderen ausgezeichneten Fällen (Gruppe II) die tödlich verlaufenen solche waren, in denen sich schwere Veränderungen der Nieren oder der Lungen eingestellt hatten oder schon aus früherer Zeit vorhanden waren. (Die Prognose der Fälle ohne solche Komplikationen scheint demnach eine verhältnismässig günstige zu sein.)

Weitere Aufklärung über diese Beobachtungen ist vielleicht von dem Resultat der histologischen Untersuchung zu erwarten.

Das Material zur mikroskopischen Untersuchung von den obduzierten Fällen — nebst einer beim Lebenden exzidierten Fleckfieber-Roseole — ist Herrn Professor E. Schwalbe, Rostock übergeben worden.

Herr Professor E. Schwalbe hat mir gestattet, über das bisherige Untersuchungsergebnis folgendes hier mitzuteilen:

„Die histologische Untersuchung liess in allen Fällen Gefässveränderungen in Haut und Unterhautbindegewebe erkennen. Die Gefässveränderungen entsprachen zum Teil den von Fränkel beschriebenen, in anderen Fällen zeigten sie noch einen etwas anderen Typus. Genauere Untersuchungen und Vergleiche müssen zeigen, wie weit diese Gefässveränderungen als spezifisch für das Fleckfieber angesehen werden können.

Von den Veränderungen der inneren Organe hebe ich besonders Gefässveränderungen im grossen Netz hervor, die den Hautveränderungen analog erscheinen. Schwalbe."

Weitere histologische Untersuchungen sollen stattfinden.

Zum Schluss nur noch ein paar Worte über die Infektionswege beim Fleckfieber:

Gewiss wird man die Möglichkeit einer Infektion durch die Luft oder wenigstens die Möglichkeit einer Tröpfcheninfektion durch hustende Kranke, sowie die Möglichkeit einer Ansteckung durch die Abschuppungen der Haut vorerst nicht ganz in Abrede stellen können.

Immerhin aber spricht doch der ganze Verlauf der Epidemie in Danzig dafür, dass die Gefahr einer solchen Infektion jedenfalls nur eine geringe ist.

Wenn selbst einzelne Ausnahmen vorkommen sollten, man gewinnt durchaus den Eindruck, dass im allgemeinen ein engerer Kontakt als der durch die Luft notwendig ist, um die Krankheit zu übertragen, ein Kontakt, der, nach allen unseren Kenntnissen, von Mensch zu Mensch durch die Läuse vermittelt wird.

Um so mehr erwächst die Aufgabe, wie dies auch hier auf das energischste geschehen ist, alle Aufmerksamkeit auf die Bekämpfung der Läuse zu richten. Dass dieser Kampf in wirksamer Weise möglich ist, wird durch den Verlauf der Epidemie wohl bewiesen.

Nur das eine sei noch betont, dass man sich allerdings nicht auf die Desinfektionsmittel allein verlassen, sondern die Kranken und Rekonvaleszenten immer wieder aufs neue durchsehen soll, um zu verhüten, dass vielleicht von einem einzelnen aus eine Krankenbaracke aufs neue mit Ungeziefer überschwemmt wird.

Ihre dauernde Bedeutung erhält, wie eingangs gesagt, die Fleckfieberepidemie des Frühjahres 1915 vor allem dadurch, dass es den Massnahmen unseres deutschen Sanitätswesens gelungen ist, auch den Feind, der in Gestalt dieser Krankheit von Osten her über unsere Grenzen zu dringen suchte, verhältnismässig rasch zu überwinden.

Auch das ist ein Sieg, dessen wir uns freuen dürfen.

Literatur.

1. Brauer, L., Die Erkennung und Verheilung des Flecktyphus und des Rückfallfiebers. Würzburg, Kabitzsch. 1915.
2. Birnbaum, Richard, Über die Ausscheidung der Chloride in der Schwangerschaft, speziell bei Hydrops graviditatis und bei Albuminurie. Arch. f. Gynäkol. Bd. 83. 1907.
3. Cohnheim und Lichtheim, Über Hydrämie und hydrämische Ödeme. Virchows Arch. Bd. 69. 1877.
4. Cramer, H., Chlornatrium-Entziehung bei Hydrops graviditatis. Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 23. 1906.
5. Fränkel, Eugen, Die Fleckfieberdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 24.
6. Gränz, Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wochenschr. 1915 S. 888.
7. Grober, J., Blutentziehung, Trans- und Infusion. In Penzoldt und Stintzing, Handb. d. Therapie etc. I. Bd. Jena 1914.
8. Jochmann, Fleckfieber und Rückfallfieber als Kriegsseuchen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1915. Nr. 1.
9. Kirstein, F., Das Fleckfieber und seine Bekämpfung. Veröffentl. aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung. IV. Bd. — 9. Heft. Berlin 1915.
10. Levy, Fritz, Beobachtungen über Rückfallfieber. Münch. med. Wochenschrift 1915. Nr. 37.
11. Lindner, Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 888.
12. Magnus, Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. experimentelle Pathol. und Pharmakol. Bd. 42.
13. Rumpel, Zur Ätiologie der Ödemkrankheiten in russischen Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
14. Sahli, Lehrb. der klinischen Untersuchungsmethoden. Leipzig u. Wien. 1905.
15. Schürer v. Waldheim, Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wochenschrift 1915. S. 888.
16. Sitzenfrey, Ödem der Plazenta und kongenitale akute Nephritis mit hochgradigem universellem Ödem bei Zwillingen, die von einer an akuter Nephritis leidenden Mutter stammen. Zentralbl. f. Gynäk. 1910. Nr. 43.
17. Tobeitz, Diskussionsbemerkung. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 888.
18. Wenckebach, Über die Klinik des Fleckfiebers. Münch. med. Wochenschrift 1915. S. 856.
19. Wolff, Bruno, Missbildungen und fetale Erkrankungen. In Brüning und E. Schwalbes Handb. der allgem. Pathologie und pathol. Anat. des Kindesalters. Bd. I. Wiesbaden 1912.
20. Derselbe, Diätet. und physikal. Behandlungsmethoden während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes. In Zülzers: Die diätetisch-physikalische Therapie. Berlin 1909.

Anhang.

Die im folgenden wiedergegebenen Farben- und schwarzweissen Photographien sind während der Fleckfieberzeit im hiesigen Hilfslazarett von Herrn Generaloberarzt Dr. Böse aufgenommen worden, der die Güte hatte, die Veröffentlichung der Bilder an dieser Stelle zu gestatten.

Entwickelt wurden die Platten durch Herrn Dr. Federlin, Assistenten an der Technischen Hochschule zu Danzig und Vorstand der dortigen photographischen Abteilung, dem auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Abbildung 1 (Farben-Photographie):

Das Bild zeigt das charakteristische gerötete, gedunsene Gesicht eines Fleckfieberkranken und gibt sehr anschaulich die typisch verfärbte, dick gelb belegte Zunge mit ihrem scharf abgesetzten hochroten Rande und der hochroten Spitze wieder.

Abbildung 2 (Farben-Photographie):

Oberflächliche Gangrän der Zehen nach Fleckfieber.

Näheres über die Beobachtung siehe im vorhergehenden Fall Kolz, S. —.

Abbildung 3:

Gangrän der Hodensackhaut; entstanden im Anschluss an Hodensacködem.

Der Fall ist im vorhergehenden (S. 56, Fall Boik) genauer berichtet. Im Anschluss an hohes Fieber und Benommenheit entwickelte sich Hodensacködem und Gangrän, die das Bild nach Abstossung der gangränösen Gewebe in der Reinigung zeigt. Ausgang in Genesung.

Wie im vorhergehenden genauer erörtert (vgl. Seite 58), handelt es sich unserer Ansicht nach wahrscheinlich um eine Fleckfieberfolgeerscheinung.



Abbildung 4:

Gangrän des Hodensackes.

Das Bild zeigt einen zweiten, während der Fleckfieberzeit beobachteten Fall von Hodensackgangrän, spontan entstanden, ohne bestimmt nachweisbare Ursache.

Dass es sich hier um eine Fleckfieberfolgeerscheinung gehandelt hat, kann nicht mit Bestimmtheit behauptet werden.

Immerhin ist die Ähnlichkeit und das zeitliche Zusammentreffen mit der Fleckfieberepidemie und den übrigen Gangränfällen während dieser sehr auffällig.

Es besteht daher immerhin die Vermutung, dass auch hier Fleckfieber, unerkannt, vorausgegangen war und die Ursache der Gangrän gegeben hat.

Nach Begrenzung der Gangrän wurde durch eine von Herrn Oberarzt Dr. Ankeles ausgeführte Plastik Heilung erzielt.

Abbildung 5 und 6:

Die Abbildungen zeigen das eigentümliche Aussehen, Gesicht (Abb. 5) und allgemeinen Habitus (Ödem der Beine und des Hodensackes) (Abb. 6) eines der im vorhergehenden des genaueren erwähnten Fälle von allgemeinem Ödem, wie deren eine Anzahl während der Fleckfieberepidemie zur Beobachtung gelangten.

Wie oben erwähnt, haben Rumpel und Levy ähnliches bei Rekurrens beschrieben.

Über Krankengeschichte und Obduktionsbefund dieses ad exitum gelangten Falles siehe oben Seite — (Fall XII, Gens.).

Inwieweit die Annahme berechtigt ist, dass es sich in dieser Beobachtung und in ähnlichen um eine Folgeerscheinung von Fleckfieber handelte, ist im vorhergehenden kritisch erörtert worden (Seite 58).



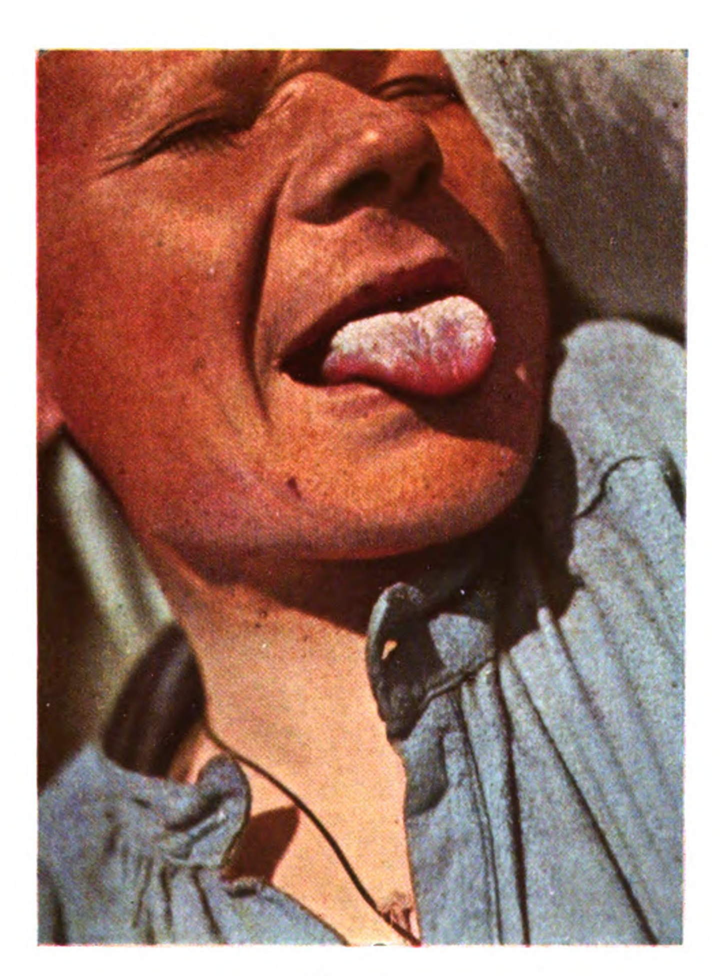


Abb. 1.

Wolff, Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

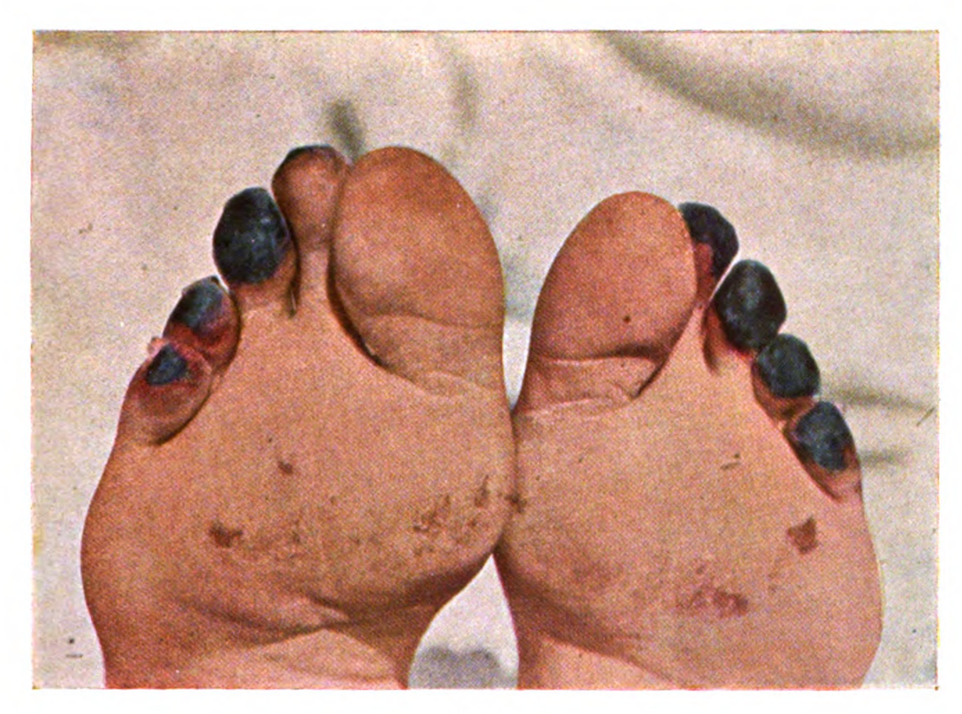


Abb. 2.

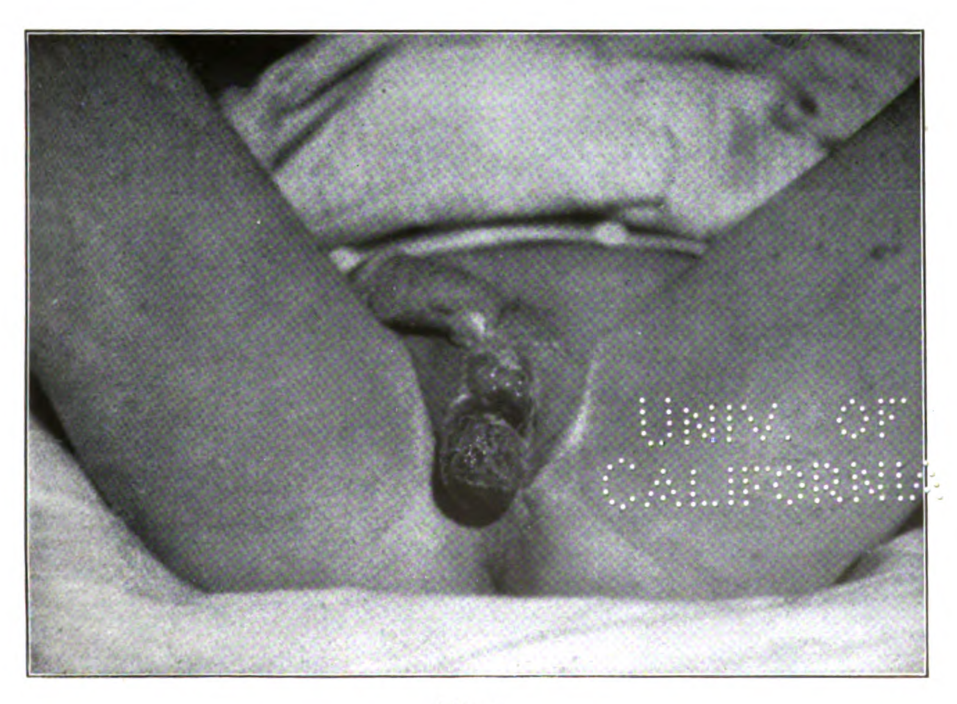


Abb. 3.

Wolff, Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.





Abb. 4.

Wolff, Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Abb. 5.



Abb. 6

Wolff, Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Fleckfieber.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.



Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbazillenträger.

(Vorläufige Mitteilungen.)

I.

Zur Pathologie der Typhusbazillenträger.

Von

Prof. Dr. Paul Krause, Bonn.

zur Zeit Oberstabsarzt und Chefarzt.

„Der Mensch hat als Hauptquelle der Typhusinfektion zu gelten.“ Mit diesem kurzen Satz kann man das Ergebnis der 1892 auf Robert Kochs Anregung durchgeführten grosszügigen Typhusbekämpfung im Südwesten des Deutschen Reiches zusammenfassen.

Von den Ausscheidungen, besonders im Stuhl und Urin der Typhuskranken war es in vollem Umfange bereits bekannt. Als überraschende Tatsache wurde aber einwandfrei nachgewiesen, dass auch gesunde Menschen nach dem Abklingen eines Typhus wochen-, monate-, sogar jahrelang Typhusbazillen beherbergen und ausscheiden können. Bei einer Anzahl konnte durch die Vorgeschichte sogar keinerlei vorher durchgemachte Typhusinfektion festgestellt werden.

Die Bedeutung der Typhusbazillenausscheider für die Epidemiologie des Typhus ist eine grosse, von vielen Ärzten auch heute noch beträchtlich unterschätzte.

Die bereits recht ausgedehnte Literatur wird in ihren Hauptzügen als bekannt vorausgesetzt, vor allem die Bewertung der Keimträger als Quelle der Infektion durch Kontakt, bei Wasser- und Nahrungsmittelepidemien. Die folgenden Mitteilungen beruhen auf dem Studium eigener Fälle, welche seit dem 6. XI. 1914 in dem Kaiserl. Militärgenesungsheim Spa eingehend untersucht, beobachtet und behandelt worden sind. Zahlenangaben können aus naheliegenden Gründen zurzeit nicht gemacht werden, es sei nur erwähnt, dass



im Genesungsheim gegen 4% „Typhus-Wirte“ in der von Fornet aufgestellten Definition gefunden worden sind.

Eine Ausscheidung von Typhusbazillen aus dem Darm, Urin und Auswurf während des akuten Stadiums ist längst bekannt. Vor allem die Ausscheidung aus dem Darm und den Nieren hat eine grosse praktische Bedeutung; auf diese Ausscheidung während des akuten Stadiums, einschliesslich der Rückfälle, wird hier nicht eingegangen. Wir sprechen ausschliesslich von den Typhusbazillen-Ausscheidern oder Typhus-Wirten, welche akute Krankheitserscheinungen nicht mehr bieten.

Fornet bezeichnet diejenigen, die nach überstandenem Typhus noch monate- und jahrelang Typhusbazillen ausscheiden als Typhusausscheider und diejenigen Personen, welche Bazillen von sich geben, ohne jemals an Typhus erkrankt zu sein, als Typhusträger. Die Zahl der letzteren, welche Fornet auf 37% angibt, ist bei den hiesigen Beobachtungen sehr gering gewesen, fast ausschliesslich handelt es sich um Typhusausscheider; mit Ausnahme von zwei Schwestern waren es ausschliesslich Männer. Es ist begreiflich, dass eine Angabe, von wann ein Kranker als Dauerausscheider zu bezeichnen ist, eine willkürliche sein muss. Man sollte sich darüber einigen, dass diejenigen, welche drei Monate nach Ablauf der Fieberperiode noch Bakterien ausscheiden, zu den Dauerausscheidern gezählt werden. Eine praktische Bedeutung hätte diese Annahme dadurch, dass man damit die betr. Menschen monate-, am besten jahrelang noch ärztlich im Auge behalten und untersuchen lassen muss.

Nach den bakteriologischen und klinischen Ergebnissen sind folgende Arten der Keimträger zu unterscheiden:

1. die Stuhlausscheider. Sie betrugen in Spa 78%. Darunter befanden sich Leute, welche täglich in ihrem Stuhl Typhusbazillen hatten. Chronische Dauerausscheider im engeren Sinne: chronische Typhuswirte.

Eine 2. Gruppe schied nur Typhusbazillen intermittierend aus, temporäre Typhuswirte.

Was die Pathogenese anbetrifft, so kommen als Herde für die Typhusbazillen im Magen- und Darmtraktus in Betracht:

a) die Gallenblase. Es ist durch vielfache Untersuchungen einwandfrei erwiesen, dass bei jeder an Typhus gestorbenen Person die Gallenblase der Sitz von einer ausserordentlich grossen Anzahl Typhusbakterien ist; vor allem bei jenen Menschen, bei welchen die Gallenblase durch Erkrankungen wie Cholelithiasis, Cholecystitis und ähnlichen Prozessen auch anatomisch verändert ist. Da derartige



Erkrankungen bei Frauen infolge verschiedener disponierender Momente, wie starkes Schnüren, Graviditäten u. a. besonders häufig sind, erklärt es sich, dass unter den 920 von Fornet beobachteten Fällen von Typhuswirten 71,7% Frauen waren. Die Galle ist ein so vorzüglicher Nährboden für Typhus- und typhusähnliche Keime, dass sie seit Jahren in der bakteriologischen Methodik zu deren Anreicherung benutzt wird. Bei sorgfältiger klinischer Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der Vorgeschichte gelang es bei einem recht grossen Teil der hier beobachteten Typhuswirte, Veränderungen der Gallenblase nachzuweisen. Bei fast einem Dutzend wurden typische Cholelithiasis festgestellt, direkte Kolikanfälle wurden dreimal beobachtet. Sehr charakteristisch war der Befund bei einem Pharmazeuten unter den Genesenden, welcher im Anschluss an einen heftigen Cholelithiasisanfall Reinkulturen von Typhusbazillen in seinem Stuhlgang hatte. Während der anfallfreien Zeit war der Stuhlgang frei davon. Derartige Anfälle traten zweimal ein. Der Kranke ist später in Cöln, wie mir Herr Prof. Kuster mitteilte, zur Operation gekommen, dabei wurde eine kleine mit Gallensteinen gefüllte Gallenblase exstirpiert. Die Galle zeigte Reinkulturen von Typhusbazillen. Der Kranke ist nach der Operation seit Monaten als geheilt anzusehen, d. h. er schied keine Typhusbazillen mehr aus. Es wurde hier beobachtet, dass gerade in solchen Fällen die gewöhnlich durchgeführte dreimalige Untersuchung des Stuhles auf Bakterien unzureichend ist. Selbst nach zehnmaligen negativen Befunden kann es noch vorkommen, dass durch Aufflackern des Krankheitsprozesses erneut Bazillenausscheidungen vorkommen. Es bleibt nichts anderes übrig, als diese Kranken sorgfältig ärztlich zu überwachen; vor allem nach jedem Schmerzanfall in der Gallenblase ist eine erneute bakteriologische Untersuchung des Stuhlganges am Platze.

Sehr viel häufiger sind jene klinisch schwer zu deutenden Fälle von Gallenblasenerkrankungen, welche einhergehen mit leichten Vergrösserungen und Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Vielfach ist letztere allein zu konstatieren. Derartige Befunde entsprechen dem anatomischen Prozess der chronischen Cholecystitis, eine überaus häufige klinische Erkrankung während der Typhusrekonvaleszenz. Zu den Seltenheiten gehören dagegen Lebererkrankungen. Sie sind in einem kleinen Teil der Fälle als prädisponierendes Moment für Gallenstauung in der Gallenblase und den Gallenwegen und damit für die Bazillenausscheidung aus dem Darm zu betrachten.

b) Als weitere Quellen kommen Darmerkrankungen in Betracht. Der als Nachkrankheit des Typhus selten beobachtete



chronische einfache Dünndarm- und Dickdarmkatarrh scheint, soweit die hiesigen Beobachtungen eine Aussage gestatten, keine Bedeutung zu haben. Dagegen ist es über jeden Zweifel, dass chronische Darmgeschwüre im Cökum und dem unteren Teil des Ileum, ferner eine chronische, nach dem Typhus sich entwickelnde Appendicitis als Bildungsstätte der Typhusbazillen eine Rolle spielen.

Meine Behauptung stützt sich auf zwei Operierte und drei Sektionsbefunde, in welchen noch nach Monaten seit der ersten Fieberperiode lentescierende Typhusgeschwüre vorhanden waren. Es ist begreiflich, dass sie zur temporären Ausscheidung von Typhusbazillen führen mussten. Ebenso verständlich ist es, dass gerade in solchen Fällen infolge der verhältnismässig spärlichen Anzahl von Typhusbazillen ihr Nachweis im Stuhlgang, selbst für eine besonders sorgfältige Durchführung der Methodik die grössten Schwierigkeiten bietet. Typhusgenesende, sogar wenn sie erst nach Monaten seit dem akuten Stadium mit Appendicitiserscheinungen erkrankten, sind meiner Ansicht nach vom praktischen Standpunkt aus stets als chronische Typhuskranke anzusehen. Es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, dass bei solchen Menschen, wie in zwei von uns beobachteten Fällen, chronische Typhusgeschwüre im Appendix vorhanden sind. Es sollte in der sorgfältigsten Weise durch zahlreiche Untersuchungen des Stuhlganges die Diagnose gesichert werden. Ich gehe sogar so weit, dass sämtliche Typhusgenesende mit chronischer Appendicitis oder Verdacht darauf prinzipiell der Operation unterzogen werden sollten, einerseits weil sie verdächtig sind Typhuswirte zu sein, andererseits weil sie durch die Operation die grösste Wahrscheinlichkeit erhalten, nicht bloss von ihrem erkrankten Appendix mit seinen Gefahren, sondern auch ihrer Typhusbazillenausscheidung befreit zu sein. Man sollte bei derartigen Operationen eine lokale Besichtigung des Cökums vornehmen, bei vorhandener Erkrankung oder Verdacht darauf ist der geschwürig erkrankte Teil zu resezieren.

c) Als weitere Infektionsquelle käme für die Stuhlausscheider die alimentäre Form in Betracht. Es ist über jeden Zweifel, dass der grösste Teil der Typhuskranken durch Einnahme von infizierten Nahrungsmitteln erkrankt ist. Es ist aber nicht auszuschliessen, dass durch Einführung der Typhusbazillen ein Teil der Menschen überhaupt nicht oder nur sehr geringgradig affiziert wird. Bei den ausserordentlich vielen leichten Fällen von Typhus, die gerade während des Krieges zur Beobachtung gekommen sind, wird man allerdings der Ansicht mit Skepsis gegenüberstehen, dass solche Menschen überhaupt nie typhuskrank gewesen seien.

Die Möglichkeit einer Ausscheidung von Typhusbazillen durch Einnahme von infizierten Nahrungsmitteln, ohne dass Krankheitserscheinungen vorhanden sind, erscheint aber dadurch wahrscheinlich geworden, dass gerade beim Paratyphus B durch verdorbene Nahrungsmittel derartiges einwandfrei festgestellt worden ist.

Bei dieser Gelegenheit muss Stellung genommen werden zu der Angabe, dass Typhusbazillen längere Zeit in der Mundhöhle, vor allem in erkrankten Zähnen und im Zahnfleisch, sowie im Speichel vorhanden seien. Auf Grund von über 600 Untersuchungen, welche der Bakteriologe Herr Dr. Hermel und der Zahnarzt Herr Simon durchführten, muss das Vorkommen von Typhusbazillen bei Zahnkrankheiten als unwahrscheinlich, das von Bacillus paratyphosus B als ganz ausserordentlich selten bezeichnet werden, da nur ein einziges Mal unter 600 Fällen der Bacillus paratyphosus B gefunden wurde. Unter den Untersuchten findet sich eine Anzahl von Bazillenträgern. Ich persönlich bin der Ansicht, dass die Bewertung dieses einzigen positiven Falles nur mit grösster Kritik erfolgen sollte. Es ist durchaus möglich, dass der positive Paratyphus-Bazillenbefund durch verdorbene Nahrungsmittel in den Zahn gekommen ist. Wie lange er sich darin lebensfähig erhalten hat, ist nicht sichergestellt. Es muss erst erwiesen werden, dass sich der Typhusbazillus wochen- oder monatelang in erkrankten Zähnen lebend erhält. Jedenfalls liegt noch kein einwandfreies und genügendes Beobachtungsmaterial vor, um zu behaupten, dass durch kariöse, infizierte Zähne eine alimentäre Typhusbazillenausscheidung aus dem Stuhl verursacht sein könne.

Ebenso erscheint mir das von mehreren Seiten in den letzten Monaten behauptete Vorkommen von Typhusbazillen im Mundspeichel durchaus unerwiesen. In vielen Dutzenden von Fällen wurde in Spa nicht ein einziger positiver Befund im Mundspeichel, dem Schleim auf den Tonsillen, dem weichen Gaumen, der Mundschleimhäute nachgewiesen. Da die Untersuchungen von in der Typhusdiagnostik erfahrenen Bakteriologen ausgeführt wurden, kann ein Fehler in der Methodik an dem negativen Ergebnis nicht angeschuldigt werden.

Die 2. Gruppe der Typhuswirte sind die Urinausscheider. Sie betrugen in unseren Beobachtungen 59%. Als Quellen der Bazillenvermehrung kommen in Betracht:

1. eine Cystitis typhosa, welche bei unserem Beobachtungsmaterial ausserordentlich selten war, trotz der besonders im Jahre 1914 und Anfang 1915 sehr häufigen Blasenbeschwerden. Akute Cystitis gehört zu den grössten Seltenheiten, chronische Formen kommen etwas häufiger zur Beobachtung. Bei einem Teil dieser letzteren fanden sich auch andere Bakterien (Bacterium coli, Kokken).



2. Die Nephritis posttyphosa. Sie kommt gleichfalls nicht gerade häufig vor. Bei dem grössten Teile der hier beobachteten Nierenerkrankungen wurden übrigens keinerlei Bakterien im Harn nachgewiesen.

3. Als häufigste Ursache der Ausscheidungen ist eine Erkrankung des Nierenbeckens anzusprechen, und zwar in einer Form, welche ausserordentlich langsam und symptomenarm verläuft, ähnlich den Arten der Nierenbeckenentzündung der Frauen nach dem Puerperium.

Durch das Studium der Gynäkologen ist in den letzten Jahren bekannt geworden, dass diese sich ausserordentlich langsam entwickelnde Form erst innerhalb von Jahren zu ausgeprägten klinischen Erscheinungen führen kann. Das Bild der schweren Nierenbeckenentzündung in seinem Schlussstadium braucht vielfach ein Jahrzehnt und länger zu seiner Entwickelung. In dem grossen Teil der hier beobachteten Fälle wurden bei genauer Untersuchung im Harn die Zeichen entzündlicher Nierenbeckenveränderungen gefunden, es war aber aus äusseren Gründen nicht möglich, eine cystoskopische Untersuchung vorzunehmen. Sie soll noch nachgeholt werden.

Die dritte Gruppe der Typhuswirte betrifft solche Menschen, welche im Stuhl und Urin entweder gleichzeitig oder intermittierend Typhusbazillen ausscheiden. Die Prozentzahl beträgt 37.

Zum Schluss sei darauf hingewiesen, dass die Ausscheidung von Typhusbazillen durch die Sekrete, wie Eiterungen aus Abszessen, aus Ohrenentzündungen bei chronischer Rhinitis und Pharingitis praktisch eine ausserordentlich geringe Rolle spielen. Derartige Befunde gehören zu den grössten Seltenheiten der Typhuspathologie.

Diejenigen Kranken, bei welchen keinerlei klinischer Befund durch exakte Untersuchung zu erheben ist, bilden nach meiner Erfahrung die Minderheit. Ich gehe sogar so weit, dass ich bezweifle, dass die richtigen Dauerausscheider vollständig gesund sind. Bei genügend langer Beobachtung und eingehender Untersuchung werden Anhaltspunkte für Krankheitsprozesse wohl immer nachzuweisen sein; man darf sich nicht verdriessen lassen, immer wieder erneut solche, sogenannte gesunde Typhuswirte mit allen zur Verfügung stehenden Methoden eingehend zu untersuchen; wenn wir nichts Krankhaftes finden, ist der Schluss keineswegs gerechtfertigt, dass diese Menschen völlig gesund sind, viel eher sollte die noch nicht ausreichende Untersuchungstechnik beschuldigt werden. Von grösstem Werte wären anatomische Befunde von solchen Typhuswirten.

Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhusbazillenträger.

II.

Allgemeine Gesichtspunkte für die therapeutische Beeinflussung der Typhusbazillenträger auf Grund pathologischer Anschauungen und praktischer Erfahrungen.

Von

Prof. Dr. Paul Krause, Bonn,

zur Zeit Oberstabsarzt.

Die Therapie der Typhuswirte erscheint nach den im ersten Abschnitt auseinandergesetzten Anschauungen von vornherein als eine schwierige und undankbare Aufgabe. Auf Grund der gemachten eingehenden Erfahrungen stelle ich folgende allgemeine Gesichtspunkte für die Behandlung auf:

1. Der allgemeinen Behandlung während der Typhusgenesung ist die grösste Beachtung zu schenken. Die Genesenden bedürfen der sorgfältigsten, ärztlichen Überwachung. Auf Erkrankungen des Darmes, der Leber, der Gallenblase und des Harnapparates ist ein grosser Wert zu legen, selbst wenn sie anscheinend nur geringgradig sind. Besonders die Untersuchung des Harns erfordert grösste Aufmerksamkeit, da häufig die Symptome einer leichten Cystitis oder Pyelitis nur mit Anwendung aller zur Verfügung stehenden Methoden zu erkennen sind. Die Untersuchung auf Eiweiss genügt nicht, eine Untersuchung des Zentrifugates auf Zellen ist geboten. Die bakteriologische Kontrolle des Stuhles und des Urins muss mehreremal durchgeführt werden. Vom wissenschaftlichen wie vom praktischen Gesichtspunkte aus ist zu verlangen, dass diese Unter-



suchungen nicht bloss zwei- oder dreimal, sondern häufiger stattfinden, besonders wenn irgend Symptome für eine organische Erkrankung vorhanden sind, sollte die Zahl der Untersuchungen nicht unter zehn betragen. Die von Jochmann in seinem hervorragenden Lehrbuch aufgestellte Ansicht, dass aus dem Krankenhaus die Patienten erst dann entlassen werden sollten, wenn sie bei zweimal, durch einwöchige getrennte Untersuchungen bazillenfrei gefunden worden sind, ist nicht genügend. Wir haben wiederholt gesehen, dass nach vorhergehendem, drei- bis zehnmaligem negativem Ergebnis erneut Typhusbazillen auftraten.

2. Ist bei den Stuhlausscheidern eine Erkrankung der Gallenblase, sei sie eine Cholelithiasis oder eine chronische Cholecystitis sicher oder auch nur wahrscheinlich, soll man sich klarmachen, dass ein therapeutischer Erfolg der Typhuswirte nur eintreten kann, wenn die Grundkrankheit zur Ausheilung kommt. Jeder Arzt, welcher grössere Erfahrungen in der Behandlung von Gallenkrankheiten besitzt, wird es begreiflich finden, dass therapeutischer Optimismus hier weniger als irgendwo anders zweckdienlich ist. Vielmehr kann nicht genug betont werden, dass strengste Bewertung der Befunde am Platze ist. Auf Grund von einzelnen positiven Resultaten besteht keine Berechtigung, von einem Erfolg der angewandten therapeutischen Massnahmen zu reden.

Wie wir wissen, ist die Galle ein vorzüglicher Nährboden für die Typhusbazillen. Wir werden daher grossen Wert darauf legen, eine Stauung in der Gallenblase bei Typhusgenesenden zu verhindern. Das geschieht zweifellos dadurch, dass die Gallenproduktion möglichst angeregt wird. Von allen uns zur Verfügung stehenden Mitteln, um dieses Ziel zu erreichen, besteht die alte Erfahrung immer noch zu Recht, dass eine gute, bekömmliche, reichliche Mahlzeit das beste Cholalogum darstellt. Da weiter bekannt ist, dass durch Eingabe von Fetten die Gallenproduktion beträchtlich steigt, wird man bei sämtlichen Typhusgenesenden, vor allem aber bei den Typhuswirten der Diät reichlich Fett beigeben. Durch die Überernährung wurden im Genesungsheim Spa bei sämtlichen Typhusgenesenden besonders gute Resultate erzielt. Durch das grosse Entgegenkommen Seiner Exzellenz des Herrn Feld-Sanitätschefs, welcher dieser Anschauung zustimmte, konnte die Ernährung bei Typhusrekonvaleszenten hier besonders reichlich gestaltet werden. Speziell die Bazillenträger erhielten täglich Butter 60—120 g, Weissbrot 600 g bzw. Schwarzbrot 700 g, Kartoffeln bei Pellkartoffeln 750 g, neben Gemüse Kartoffeln 600 g, Fleisch 250—450 g; dazu wurden ab-

wechselnd 2 Eier oder 100 g Käse gegeben, wenn möglich, täglich 1 Liter Milch.

Durch diese Überernährung, welche durch körperliche Bewegung (militärische Spaziergänge, Turnübungen) genügend verarbeitet wurde, gelang es, *ungefähr ein Drittel der Bazillenausscheider zu heilen*, ohne dass sonst irgendwelche chemische Mittel zur Anwendung kamen. Die Beobachtungen erstrecken sich bei vielen dieser Kranken auf Wochen und Monate. Wenn man dieses Ergebnis richtig bewertet, wird man therapeutischen Mitteilungen über eine kleine Anzahl von Fällen, welche durch irgendwelche Medikamente frei geworden sind, nur mit grösster Skepsis gegenüber stehen. Daher sollte man, ehe unnötigerweise irgendwelche Versuche mit Medikamenten bei Typhuswirten gemacht werden, in erster Linie die Überernährung prinzipiell zur Anwendung bringen. Gelingt es nach einem Zeitraum von vier Wochen nicht, die Bazillenausfuhr zu beseitigen, so sind *anderweitige Massnahmen* am Platze.

Dazu rechnen unter obengenanntem Gesichtspunkte *alle Mittel*, welche die *Gallensekretion anregen*. Wir wissen, dass alle Vagus erregende Medikamente sie befördern, Sympathikus erregende sie hemmen. Wir wissen auch, dass das Hormon des Pankreas, das Sekretin, nach persönlicher Mitteilung von Herrn Professor *Zuelzer* auch das Hormon der Milz, das Hormonal, galletreibend wirkt. Von anderen Mitteln sind in demselben Sinne wirkend zu nennen: tierische Galle, gallensaure Salze, Albumosen, Seifen, verdünnte Salzsäure, Natrium benzoicum, Natrium salizylicum und andere Salizylsalze. Trotzdem wissenschaftliche Erklärungen nicht möglich sind, wird man auf Grund der vielen tausenden praktischen Erfahrungen salinische Wässer, wie das Karlsbader, Bertricher, Mergentheimer, Neuenahrer, Homburger, Kissinger, oder ihre Salze heranziehen. Besonders gute Dienste hat uns das künstliche Karlbadersalz wegen der konstanten Zusammensetzung geleistet.

Unter einem anderen Gesichtspunkte kommen noch folgende Mittel in Betracht:

Es liegt der Gedanke nahe, dass man eine *Desinfektion der Galle* in der Absicht erstrebt, die Typhusbakterien dort in ihrem Wachstum zu hemmen, oder sie vollständig abzutöten. Wir wissen, dass von therapeutisch verwertbaren Metallen Kupfer, Blei und Quecksilber und deren Salze in nicht unbeträchtlichen Mengen in der Galle zur Ausscheidung gelangen. Therapeutische Versuche damit erscheinen unter diesem Gesichtspunkt durchaus aussichtsreich. In



grösseren Mengen geht Amylalkohol, Äthylalkohol, Methylenblau[1]), Menthol[2]), Hexamethylentetramin bei Eingabe dieser Mittel per os in die Galle über. Das Methylenblau wird dabei allerdings in die Leukobase umgewandelt, welche im Gegensatz zu Methylenblau nur eine geringe Desinfektionskraft hat. Nach Angabe der Literatur soll eine stark wirkende desinfizierende Wirkung in der Gallenblase durch Eingabe von 2 g Methylenblau oder 6 g Menthol oder 5 g Hexamethylentetramin erzielt werden.

Mit einem grossen Teil dieser Mittel sind in Spa therapeutische Versuche angestellt worden.

Liegt als Ursache für die Dauerausscheidung ein geschwüriger Prozess des Darmes vor, so muss durch geeignete Diät, welche eine Schonungsdiät sein muss, vorgegangen werden. Bei einer subakuten oder chronischen Cholelithiasis mit chronischen Typhusgeschwüren ist durch die bekannten Massnahmen eine Heilung zu erstreben. Eine sorgfältige Regelung des Stuhlganges zur Vermeidung jeder grösseren Kotmenge im Kolon ist vor allem am Platze. In vielen Fällen wird dadurch eine Heilung erzielt werden können. Bei chronischer Appendicitis oder Verdacht darauf, welche sich im Anschluss an den Typhus entwickelt hat, trete ich auf das Entschiedenste für eine möglichst frühzeitige Operation ein, da, wie oben auseinandergesetzt ist, der Verdacht auf lenteszierende Typhusgeschwüre als Ursache der Appendicitis und Bazillenausscheidung nahe liegt.

3. Bei den Urinausscheidern kommen alle gegen die infektiösen Erkrankungen der Blase des Nierenbeckens und der Nieren empfohlenen Harndesinfizientien in Betracht, in erster Linie das Hexamethylentetramin und seine Ersatzpräparate, ferner Methylenblau, Folia uv. ursae in Betracht. Versagen diese Mittel, so wird man in geeigneten Fällen die lokale Therapie durch Ausspülungen heranziehen dürfen. Eine Ausspültherapie durch Trinken von dünnen, medizinischen Tees oder salinischen Wassern ist zur Unterstützung in manchen Fällen erfolgreich. Aber auch hier ist darauf hinzuweisen, dass recht häufig Dauererfolge ausbleiben. Die Heilung sollte erst als gesichert angesehen werden, wenn sehr viel Harnuntersuchungen erfolgt sind.

4. Neben der Behandlung der betr. organischen Erkrankungen sind die sogenannten inneren Desinfizentien als therapeutische Mass-

[1]) Brauer, Zeitschrift für physiologische Chemie. 1904. Bd. 40. S. 182. Flechseder, Mitteilung der Ges. für innere Medizin und Kinderkrankheiten. Wien 1913. Nr. 8.

[2]) R. Stern, Zeitschrift für Hygiene. 1908. Bd. 59. S. 129.

nahmen bei den Typhuswirten versucht worden, Salvarsan, Kollargol, Jod. Ihre Wirkung scheint von vornherein höchst problematisch.

5. Die Anwendung von sogenannten Darmdesinfizientien oder anderer Darmmittel ist, falls man den oben über die Ursache gegebenen Erklärungen zustimmt, wenig erfolgversprechend. Eine sicher wirkende Darmdesinfektion, welche selbst den obersten Teil des Dünndarmes in genügender Weise beeinflussen könnte, ist auch heute kaum vorhanden. Ein Mittel, welches in dieser Hinsicht eine Desinfektion des ganzen Dünndarmes oder gar des Colon ascendens bewirken könnte, fehlt vollständig. Das in der Praxis der Typhusbehandlung früher so sehr gerühmte Kalomel wirkt der Hauptsache nach wohl nur abführend; seine Desinfektionskraft ist gering.

Über die Wirkung der vielgenannten Kohle-Therapie sei auf die vortreffliche kritische Arbeit von Géronne und Lenz hingewiesen. Ich schliesse mich ihren Ausführungen durchaus an, dass die Kohle nur als ein Transportmittel für Desinfizientien wie Menthol oder Thymol zu betrachten ist, ausserdem eine zu rasche Resorption des Mittels verhütet und ein langsames Übergehen in die Blutbahn gewährleistet. Dass Kohle in die Gallenblase und Gallenwege gelangen kann, scheint einwandfrei bewiesen.

6. Zum Schluss sei darauf hingewiesen, dass eine spezifische Behandlung mit Vakzimen oder Sera nahe liegt. Für ihre Anwendung fehlen aber zur Zeit die theoretischen Grundlagen.



Beiträge zur Pathologie und Therapie der Typhus- und Paratyphusbazillenträger.

III.

I. Mitteilung über Heilversuche bei Typhus- und Paratyphusbazillenträgern.

Von

Dr. E. Bumke,

Bakteriologe am Militär-Genesungsheim in Spa.

Die Kranken, an denen die in den folgenden Ausführungen mitgeteilten therapeutischen Versuche angestellt wurden, sind nach den im Abschnitt II aufgestellten allgemeinen Grundsätzen behandelt worden; daneben wurde nun eine spezifische, d. h. gegen die Bazillen gerichtete Therapie eingeleitet. Diese Patienten wurden zunächst eine Zeitlang beobachtet und dabei durch genaue bakteriologische Untersuchungen von Stuhl und Urin die Art, Regelmässigkeit und Menge der Bazillenausscheidung festgestellt. Dann wurde das betreffende Mittel angewandt. Von genau geführten Tabellen der bakteriologischen Befunde konnte man dann die Wirkung des Mittels ablesen. Die Patienten wurden nach der Behandlung noch möglichst lange beobachtet, falls erst eine verspätete Wirkung des angewandten Mittels eintreten sollte. Der einzige Nachteil bei diesen sonst sehr exakten Versuchen ist der, dass gelegentlich die Bazillenausscheidung plötzlich spontan aufhören kann, selbst bei solchen Patienten, welche Bazillen lange und in grosser Menge ausgeschieden haben. Aus diesem Grunde kann nur eine Reihe von mit demselben Mittel ausgeführten Heilversuchen eine Entscheidung über die Wirksamkeit des Mittels liefern.

Die Ergebnisse unserer Heilversuche sind auf zwei Arten von Tabellen zusammengestellt. Zunächst sind in der einen Gruppe von Tabellen diejenigen Patienten aufgeführt, die mit denselben Mitteln behandelt worden sind, Stuhl- und Urinausscheider getrennt. In den meisten Fällen handelt es sich um Typhusbazillenträger, die wenigen in diesen Mitteilungen erwähnten Paratyphus-Bazillenträger sind als solche besonders bezeichnet. Finden sich keine näheren Angaben, so handelt es sich um Typhusbazillenträger. Diese Tabellen enthalten dann weiter drei Abteilungen. In der ersten sind aufgezeichnet die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung der Patienten vor der Behandlung, die Art der Bazillenausscheidung, ob die Patienten dauernd oder nur zeitweise Bazillen abgeben, ferner die Dauer der Beobachtung des Patienten im Genesungsheim Spa. In der zweiten Abteilung dieser Tabellen befinden sich die Daten über die Behandlung des Patienten, den Beginn derselben, gerechnet nach Wochen seit Anfang des Typhus, und die Menge des angewandten Mittels. In der dritten Abteilung ist kurz der Erfolg der angewandten Therapie in Bezug auf die Beeinflussung der Bazillenausscheidung notiert.

Bei allen diesen Versuchen wurde ein besonderer Wert auf eine genaue bakteriologische Kontrolle gelegt. Stuhl und Urin der Kranken wurde alle zwei Tage untersucht, gleichzeitig wurde auch ungefähr die Menge der ausgeschiedenen Bazillen aufgeschrieben. Diese Beobachtungen sind auf der zweiten Art von Tabellen zusammengestellt. Dieselben enthalten zunächst einige klinische Daten, speziell den Tag der Erkrankung des Patienten. Wenn keine besonderen Angaben vorhanden sind, so handelt es sich auch hier um Typhusbazillenträger. In den einzelnen Reihen dieser Tabelle sind das Datum der bakteriologischen Untersuchung und der Befund im Stuhl und Urin angegeben. Es bedeutet hier:

— = keine Bazillen,
\+ = vereinzelt Bazillen,
++ = reichlich Bazillen,
+++ = Bazillen in Reinkultur.

Das angewandte Arzneimittel ist dann danebengeschrieben, und durch einen seitlichen Strich die Dauer der Behandlung bezeichnet. Derartige Tabellen sind von jedem einzelnen behandelten Patienten angelegt worden; jedoch konnten nicht alle in der Arbeit aufgenommen werden, um sie nicht zu sehr mit Tabellen zu überladen. Im folgenden werden nur diejenigen Tabellen mitgeteilt, auf denen eine Beeinflussung der Bazillenausscheidung durch das angewandte

Mittel beobachtet werden kann. Verschiedene Patienten sind mit mehreren Mitteln behandelt worden, natürlich sind dann dazwischen längere behandlungsfreie Pausen eingeschoben. Von einigen Patienten, die von uns schliesslich als Dauerausscheider in ein Heimatlazarett überführt worden sind, hat uns der Chefarzt des betreffenden Lazaretts, Herr Professor Dr. Küster, in dankenswerter Weise das Ergebnis der weiteren bakteriologischen Untersuchungen und das weitere Schicksal des Patienten mitgeteilt. Diese Angaben sind an das Ende unserer Tabellen in Klammern hinzugefügt.

Es wird berichtet über Heilversuche, welche mit folgenden Mitteln angestellt worden sind:

I. Autovakzinen.

Sie wurden in dem hiesigen bakteriologischen Laboratorium von Dr. Hermel hergestellt. Es sind Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung von Agarkulturen der von den Patienten ausgeschiedenen Stämme gemacht worden. Alter der Kulturen 24 Stunden, Abtötung im Wasserbade von 53° eine Stunde lang. Die Bakterienmenge betrug durchschnittlich 1 Milliarde in 1 ccm. Die Anwendung erfolgte intramuskulär 0,5—2,0 wöchentlich.

II. Allgemeine innere Desinfizientien.

1. Neo-Salvarsan.

Es wurde das Präparat der Höchster Farbwerke in sterilen Ampullen zu 0,6 intravenös angewandt. Den Vorschlag dazu machte zuerst Herr Dr. Bontemps.

2. Collargol.

Die Anwendung erfolgte nach folgendem Rezept (Angabe des Stabsarztes Dr. Dreysing):

Rp. Collargol Heyden 2,0
Ol. menth. pip. gutts. IV.
Syrup. simpl. 30,0
Aqu. dest. ad 200,0
zweistündlich ein Esslöffel.

3. Natrium salicylicum
als 5%ige Lösung.



III. Harnantiseptika.

1. Hexamethylentetramin. Tabletten zu 0,5.
2. Helmitol Bayer in Pulvern.
3. Saliformin Merck in Tabletten zu 0,5.
4. Methylenblau in Kapseln zu 0,1.

IV. Tierkohle mit Desinfizientien.

1. Kohle mit Jodtinktur. Carbo animalis depurat. humid. Merck, 3 g täglich ein Teelöffel in Wasser verrührt, dazu 10 Tropfen Jodtinktur; ein Verfahren, welches zuerst Dr. Fritz Kalberlah veröffentlicht hat (Med. Klinik, Jahrg. 1915, Nr. 21).
2. Kohle mit Thymol, nach dem Verfahren von Dr. Géronne (Berl. med. Wochenschr. 1915, Nr. 14: A. Géronne und W. Lenz, Über den Versuch einer Behandlung der Typhusbazillenträger mit Tierblutkohle).
3. Thybon Kalle (Thymol, Blutkohle āā 0,25 in Kapseln).

V. Hefe und ähnliche Präparate.

1. Nährhefe des Institutes für das Gärungsgewerbe als Zusatz zu allen Speisen.
2. Zymin von A. Schröder, München, 3 mal täglich ein Teelöffel.
3. Levurinose Blaes, 3 mal täglich ein Teelöffel.
4. Furunkulin La Zyma A. G., 3 mal täglich ein Teelöffel.
5. Yoghurt, 3 mal täglich 2 Tabletten in Milch.

Wir wollen nun entsprechend vorstehendem Verzeichnis der angewendeten Präparate die Wirkung derselben im einzelnen besprechen.

I. Autovakzine.

Mit Autovakzinen wurden im Genesungsheim 11 Stuhl- und 7 Urinausscheider behandelt. 2 Stuhlausscheider waren Paratyphus B-Bazillenträger. Einer schied meist Paratyphus B-, selten auch Typhusbazillen aus. Dieser wurde nacheinander mit den aus beiden Stämmen hergestellten Autovakzinen behandelt. Alle übrigen waren Typhusbazillenträger. Die Ergebnisse der bakteriologischen Beobachtungen sind auf den beiden Tabellen II und VI zusammengestellt.

Es wurden meist 2—4, gewöhnlich 3 intramuskuläre Injektionen der in unserem Laboratorium hergestellten Autovakzinen gemacht,



in steigenden Dosen von 0,5—2,0 ccm, mit etwa je einer Woche Zwischenraum zwischen den einzelnen Injektionen. In einem Abschnitt der beiden Tabellen ist das Verhalten der Körpertemperatur nach den einzelnen Injektionen aufgezeichnet. Danach haben von den 18 Patienten 8 die Injektion ohne jede Temperatursteigerung vertragen; eine geringe Schmerzhaftigkeit und ein unbedeutendes Gefühl von Abgeschlagenheit bestand jedoch fast in allen Fällen. Bei 5 weiteren Patienten trat nach jeder Injektion leichte Temperatursteigerung ein, und zwar bis 38⁰. Ein Patient hatte nur nach der ersten Injektion leichtes Fieber, einer nach den beiden ersten, einer nach der zweiten und einer nach der zweiten und dritten. Nur bei einem einzigen Patienten trat nach der ersten Injektion ein zweitägiges Fieber auf, das am ersten Tage bis 39,4⁰ stieg, verbunden mit leichten allgemeinen Störungen, wie Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Schmerzen an der Injektionsstelle; nach der zweiten Injektion hatte der gleiche Patient nur am nächsten Morgen eine leichte Temperatursteigerung bis 37,7⁰.

Bei den Stuhlausscheidern handelte es sich durchweg um Patienten, die schon längere Zeit bakteriologisch beobachtet waren und die dauernd Bazillen ausschieden. Bei Beginn der Behandlung lag nur bei einem Patienten der Ausbruch des Typhus erst 12 Wochen zurück, während bei den übrigen bereits 20 und mehr Wochen seit Anfang der Erkrankung vergangen waren. Bei 8 von diesen 11 Patienten blieb die Behandlung ohne jeden Erfolg, die Bazillenausscheidung wurde in keiner Weise beeinflusst. Nur 3 Patienten verdienen eine besondere Besprechung; das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchungen bei ihnen ist auf den 3 Tabellen III, IV und V angegeben. Der Patient 45 (Tabelle II, Nr. 2 und Tabelle III) hatte 1½ Monate hindurch stets Typhusbazillen meist in Reinkultur ausgeschieden; dann sistierte plötzlich die Bazillenausscheidung. Glücklicherweise begann die Autovakzinebehandlung erst 10 Tage später. Es wurden nur zwei Injektionen gemacht, mit dem Erfolge, dass nur drei Untersuchungen noch positiv ausfielen, während im ganzen 18 mal bis zur Entlassung des Patienten keine Bazillen mehr nachgewiesen werden konnten. Hätte die Behandlung des Patienten zwei Wochen eher begonnen, so hätte man das plötzliche Aufhören der Bazillenausscheidung als Wirkung der Autovakzinebehandlung auffassen müssen. So dagegen muss man sagen, dass die Bazillenausscheidung vor der Behandlung spontan zurückging, und dass trotz der Autovakzinebehandlung noch 3 mal im Stuhl Typhusbazillen nachgewiesen wurden. Demnach kann man auch diesen Fall nicht als einen Erfolg der angewandten Therapie bezeichnen.



I. **Autovakzine.** Stuhlausscheider. **Tabelle II.**

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung: Ty. oder Pa.	Bakteriologische Beobachtung: Art der Ausscheidung	Bakteriologische Beobachtung: Dauer der Beobachtung	Behandlung: Beginn nach dem Typhus	Behandlung: Tag und Menge der Injektion	Behandlung: Verhalten der Temperatur	Erfolg
1.	Pat. 34. F. P.	Ty.	dauernd, meist Reinkultur	5. III.—11. VII.	36. Woche	17. VI. 0,5 24. VI. 1,0 2. VII. 2,0	— — —	Bazillenausscheidung unverändert.
2.	Pat. 45. H. Sch. (s. auch Tab. III)	„	bis 18. V. dauernd Reinkulturen, dann plötzlich negativ	24. III.—11. VII.	19. Woche	29. V. 0,5 8. VI. 1,0	— —	Am 5., 9. und 15. VI. noch Bazillen, die übrigen 18 Untersuchungen negativ.
3.	Pat. 53. H. W. (s. auch Tab. IV)	„	dauernd Bazillen	4. I.—11. VII.	29. Woche	14. VI. 0,5 21. VI. 1,0 29. VI. 2,0	— — —	Die folgenden 5 Untersuchungen bis zur Entlassung des Pat. sind sämtlich negativ!
4.	Pat. 27. H. L.	„	dauernd Bazillen	27. III.—4. IX.	26. Woche	29. V. 0,5 8. VI. 2,0	30. V. ab. 37,2° 9. VI. mitt. 37,2°	Bazillenausscheidung unverändert.
5.	Pat. 28. J. L.	„	dauernd Bazillen	26. III.—22. X.	18. Woche	23. VI. 0,5 30. VI. 1,5 6. VII. 2,0	ganz geringe Steigerung nach jeder Injektion	Bazillenausscheidung unverändert.
6.	Pat. 41. W. Sch.	„	dauernd Bazillen	20. III.—22. X.	29. Woche	29. V. 0,5 8. VI. 1,0	zweitägiges Fieber, am 1. Tag bis 39,4° 9. VI. morg. 37,7°	Bazillenausscheidung unverändert.
7.	Pat. 44. O. Sch.	„	dauernd Bazillen	30. III.—4. IX.	31. Woche	30. VI. 0,5 8. VII. 1,5 17. VII. 2,0	Ab. 37,7°, bis nächst. Mittag gefallen. Ab. 37,2°	Bazillenausscheidung unverändert.
8.	Pat. 48. K. St.	„	dauernd Bazillen	24. II.—4. IX.	29. Woche	14. VI. 0,5 21. VI. 1,0 1. VII. 2,0	— — —	Bazillenausscheidung unverändert.
9.	Pat. 56. A. Sch. (s. auch Tab. V)	Pa.	dauernd Bazillen	21. V.—14. VIII.	12. Woche	1. VII. 1,0 9. VII. 2,0 16. VII. 2,0	3. VII. morg. 38°, bis nächsten Mitt. fallend —	8.—21. VII. keine Bazillen nachweisbar, dann wieder fast immer.
10.	Pat. 55. F. G.	„	von Zeit zu Zeit regelmässig Bazillen	11. IV.—28. VIII.	25. Woche	14. VI. 0,5 30. VI. 1,0 8. VII. 2,0 16. VII. 2,0	— 1. VII. Temp. bis 37,2° ab. 39,1°, fällt innerhalb 3 Tagen	Bazillenausscheidung unverändert.
11.	Pat. 54. C. D.	meist Pa. selten Ty.	dauernd Bazillen	6. III.—4. IX.	I. Pa. B.-Stamm 33. Woche II. Ty.-Stamm 38. Woche	17. VI. 0,5 24. VI. 1,5 2. VII. 2,0 26. VII. 1,0 3. VIII. 1,5 10. VIII. 2,0	— — — — — —	Ausscheidung unbeeinflusst.



Tabelle III.

Pat. 45. H. Sch., 34 Jahre alt.
Erkrankt am 22. I. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
24. III. 15.	—	—		26. V. 15.	—	—	*Autovakzine*
1. IV. 15.	+	—		28. „	—	—	*intramuskulär.*
6. „	+++	—		30. „	—	—	← *0,5*
11. „	+++	—		2. VI. 15.	—	—	
14. „	+++	—	*Kohle,*	3. „	—	—	
16. „	+++	—	*3× 1 Teel.*	5. „	+	—	
18. „	+++	—	*+ tct. Jodi,*	7. „	—	—	← *1,0*
20. „	+++	—	*3×10 Tr.*	9. „	+	—	
22. „	+++	—		11. „	—	—	
24. „	+++	—		13. „	—	—	
26. „	+++	—		15. „	++	—	
28. „	+++	—	*19. IV.—6. V.*	17. „	—	—	
30. „	++	—		19. „	—	—	
2. V. 15.	++	—		21. „	—	—	
4. „	+++	—		23. „	—	—	
6. „	—	—	↓	25. „	—	—	
8. „	+++	—		27. „	—	—	
10. „	+++	—		29. „	—	—	
12. „	+++	—		1. VII. 15.	—	—	
14. „	+++	—		3. „	—	—	
16. „	+++	—		5. „	—	—	
18. „	+++	—		7. „	—	—	
20. „	—	—		9. „	—	—	
22. „	—	—		11. „	—	—	
24. „	—	—		13. „	—	—	

Entlassen als Dauerausscheider.

Der zweite Patient Nr. 53 (Tabelle II, Nr. 3), der hier lange beobachtet worden ist und dessen bakteriologische Untersuchungen auf der Tabelle IV zusammengestellt sind, wurde nach drei Autovakzineinjektionen plötzlich bazillenfrei. Der Patient war bereits sechs Monate hier beobachtet worden, hatte fast stets Bazillen im Stuhl in wechselnder Menge ausgeschieden, gelegentlich auch im Urin. Die fünf noch nach der letzten Autovakzineinjektion vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen fielen sämtlich negativ aus; der Patient wurde dann in ein Heimatlazarett für Bazillenträger entlassen. Nach privaten Nachrichten von dem Patienten selbst scheint er keine Bazillen mehr ausgeschieden zu haben, da er bald darauf als geheilt zur Truppe entlassen worden ist. Jetzt befindet

Tabelle IV.

Pat. 53. H. W., 24 Jahre alt.
Erkrankt am 25. XI. 14.

Datum	Stuhl	Urin	
4. I. 15.	+	—	
6. „	+	—	
13. „	—	—	
15. „	+	—	
17. „	+++	—	
19. „	+++	—	
21. „	+++	—	
23. „	+++	—	
25. „	++	++	
27. „	+	+	
29. „	+	—	
31. „	++	—	
2. II. 15.	+	—	
4. „	+	—	
7. „	+	—	
10. „	++	—	
13. „	++	—	
16. „	—	—	
19. „	—	—	
22. „	—	—	
26. „	+++	—	
28. „	+	—	
4. III. 15.	+	+	
8. „	+	+	
12. „	++	—	*Natr. salicylic.*
16. „	++	—	
19. „	+	—	*5,0 p. d.* ↓
21. „	—	—	*19.—24. III.*
23. „	++	—	↓
25. „	+	—	
27. „	—	—	
29. „	++	—	
31. „	—	—	
2. IV. 15.	+	—	*6,0 p. d.* ↓
4. „	+	—	*1.—6. IV.*
6. „	+	—	↓
8. „	+++	—	
10. „	++	—	*5,0 p. d.* ↓
12. „	+++	—	*10.—15. IV.*
14. „	++	—	
16. „	+++	—	↓
18. „	—	—	
20. IV. 15.	++	—	↓
22. „	++	+	*19.—24. IV.*
24. „	—	—	↓
26. „	+	—	↓
28. „	++	—	*26.—31. IV.*
30. „	++	—	↓
2. V. 15.	+	—	
4. „	+++	—	↓
6. „	—	—	
8. „	+++	+	*4.—15. IV.*
10. „	++	—	
12. „	+	—	
14. „	++	—	↓
16. „	++	—	
18. „	—	—	
20. „	—	—	
22. „	+++	—	
24. „	—	—	
26. „	+++	—	
28. „	++	—	
30. „	—	—	
1. VI. 15.	+++	—	
3. „	+++	—	
5. „	+++	—	
7. „	+++	—	
9. „	+++	—	*Autovakzine*
11. „	++	—	*intramuskulär*
13. „	+++	—	← *0,5*
15. „	+++	—	
17. „	—	—	
19. „	+++	—	
21. „	+++	—	← *1,0*
23. „	—	—	
25. „	++	—	
27. „	++	—	
29. „	++	—	← *2,0*
1. VII. 15.	—	—	
3. „	—	—	
7. „	—	—	
9. „	—	—	
11. „	—	—	
13. „	—	—	

Entlassen als Dauerausscheider.

sich der Patient bereits ein halbes Jahr wieder bei völligem Wohlbefinden an der Front; sein Stuhl und Urin sind dort noch 3 mal mit negativem Resultat untersucht worden.

Tabelle V.

Pat. 56. A. Sch., 21 Jahre alt.
Erkrankt am 9. IV. 15.

Paratyphus B.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	*Autovakzine intramuskulär*
21. V. 15.	+	—		30. VI. 15.	+++	—	
29. „	—	—		2. VII. 15.	—	—	← 1,0
31. „	—	—		6. „	+++	—	← 2,0
2. VI. 15.	++	—		10. „	—	—	
4. „	+	—		12. „	—	—	
6. „	+	+		14. „	—	—	
10. „	+++	—		16. „	—	—	← 2,0
12. „	+++	—		18. „	—	—	
14. „	+++	—		21. „	—	—	
16. „	++	—		23. „	+++	—	
18. „	+++	—		25. „	++	—	
20. „	+++	—		27. „	+++	—	
22. „	+++	—		29. „	+	—	
24. „	+++	—		31. „	—	—	
26. „	+++	—		7. VIII. 15.	+++	—	
28. „	++	—		14. „	—	—	
				6. IX. entlassen als Dauerausscheider.			

Der dritte der Patienten, bei denen man von einer Einwirkung der Autovakzinebehandlung sprechen konnte, ist der Patient 56 (Tabelle II, Nr. 9 und Tabelle V), ein Paratyphus B-Bazillenträger. Der Patient hatte vor der Behandlung fast stets Reinkulturen von Paratyphus B-Bazillen im Stuhl ausgeschieden. Nach der zweiten Autovakzineinjektion blieb der Stuhl zwei Wochen lang bazillenfrei, dann traten jedoch bis zur Entlassung des Patienten die Krankheitserreger wieder etwa in der gleichen Menge auf. Man kann also hier höchstens von einer vorübergehenden Wirkung des angewandten Mittels sprechen.

Zusammenfassend muss man sagen, dass von den 11 Stuhlausscheidern nur bei einem, dem Patienten 53, von einer Beseitigung der Bazillenausscheidung durch die intramuskulären Autovakzineinjektionen gesprochen werden kann. Demgegenüber stehen aber 10 Patienten mit einem absoluten Misserfolg dieser Therapie.



Tabelle VI.

I. Autovakzine. Urinausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung: Art der Ausscheidung	Bakteriologische Beobachtung: Dauer der Beobachtung	Behandlung: Beginn nach dem Typhus	Behandlung: Tag und Menge der Injektion	Behandlung: Verhalten der Temperatur	Erfolg
1.	Pat. 40. H. Sch.	Fast stets Bazillen	14. IV.—13. VII.	17. Woche	29. V. 0,5 8. VI. 2,0	— 9. VI. vorm. 38,0°	Bazillenausscheidung wird etwas seltener.
2.	Pat. 2. J. B. (s. auch Tab. VII)	Stets Bazillen, häufig auch im Stuhl	25. V.—4. IX.	14. Woche	23. VI. 0,5 30. VI. 1,5 8. VI. 2,0	— — —	Die Bazillen verschwinden bald aus dem Stuhl, bleiben aber im Urin.
3.	Pat. 12. M. F. (s. auch Tab. XIII)	Fast stets Bazillen, gelegentlich kleine Pausen	21. III.—4. IX.	25. Woche	1. VII. 1,0 9. VII. 2,0 16. VII. 2,0	— — —	Ausscheidung unverändert.
4.	Pat. 19. E. G.	Fast stets Bazillen, meist in Reinkultur	21. III.—4. IX.	27. Woche	9. VII. 1,0 16. VII. 2,0 26. VII. 2,0	— — —	Ausscheidung unverändert.
5.	Pat. 20. J. H.	Fast stets Bazillen, gelegentlich kleine Pausen	28. III.—4. IX.	24. Woche	8. VI. 0,5 17. VI. 0,5 24. VI. 1,0	nach jeder Injektion leichte Steigerung bis höchstens 37,4°	Ausscheidung unverändert.
6.	Pat. 22. A. K.	Dauernd Bazillen	25. III.—4. IX.	29. Woche	23. VI. 0,5 1. VII. 1,5 8. VII. 2,0	nach jeder Inj. leichte mehrtägige Steigerungen bis 37,4°, am 9. VII. vorm. sogar 38,0°	Ausscheidung unverändert.
7.	Pat. 33. B. P. (s. auch Tab. XXI)	Fast stets Bazillen im Urin, seit Ende Mai auch im Stuhl ziemlich häufig	24. III.—4. IX.	23. Woche	30. VI. 1,0 8. VII. 1,5 16. VII. 2,0	30. VI. ab. 37,4°, 1. VII. mitt. 37,1°, ab. 37,8°. 8. VII. ab. 37,7°, 9. VII. m. 37,5°. keine Reaktion.	Die Ausscheidung im Urin wird etwas seltener.



Die gleiche Behandlungsmethode wurde weiterhin bei 7 Urinausscheidern angewandt. Auch diese Patienten waren sämtlich vor der Behandlung schon lange bakteriologisch beobachtet worden und zeigten bei fast jeder Untersuchung eine reichliche Menge von Typhusbazillen im Urin. Drei Patienten vertrugen die Injektionen ohne jede Beeinflussung der Körperwärme, während bei den übrigen nach einer oder nach allen Injektionen Temperatursteigerungen bis höchstens 38° auftraten, mit den gleichen subjektiven und objektiven Symptomen, wie sie oben bei den Stuhlausscheidern beschrieben sind. Die Ergebnisse der bakteriologischen Beobachtung, die Zeit und Art der Behandlung, sowie die Einwirkung der Injektionen auf die Körpertemperatur des Patienten und die Bazillenausscheidung sind auf der Tabelle VI zusammengestellt. Bei vier von den sieben Patienten wurde die Bazillenausscheidung in keiner Weise beeinflusst; die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen des einen dieser Patienten, Nr. 12, sind auf einer der weiter unten beigegebenen Tabelle XIII angegeben. Bei zwei Patienten ist notiert, dass die Bazillenausscheidung im Urin etwas seltener wird. Die bakteriologischen Befunde des einen von diesen Patienten, Nr. 53, finden sich auf der später folgenden Tabelle XXI. Bei diesem Patienten haben wir den merkwürdigen Befund, dass der Patient zunächst fast nur im Urin, gelegentlich auch im Stuhl, Bazillen ausscheidet, dass später aber die Ausscheidung im Urin zurückgeht, im Stuhl dagegen häufiger wird; Patient muss eigentlich nach den Untersuchungen der letzten Monate eher als Stuhlausscheider bezeichnet werden. Von einem entscheidenden Einfluss der Autovakzinebehandlung auf die Bazillenausscheidung kann hier jedoch keinesfalls gesprochen werden, wie schon ein flüchtiger Blick auf die Tabelle XXI lehrt. Vielleicht kann man bei dem anderen Patienten, Nr. 2 (Tabelle VI, Nr. 2), von einer leichten Beeinflussung der Bazillenausscheidung im Stuhl sprechen. Die bakteriologischen Untersuchungsbefunde dieses Patienten sind auf der Tabelle VII zusammengestellt. Der Patient schied anfangs im Stuhl und Urin Typhusbazillen in reichlicher Menge aus. Durch die Autovakzinebehandlung wurde die Ausscheidung im Urin nur ganz vorübergehend beeinflusst, indem während der Behandlung drei bakteriologische Untersuchungen negativ ausfielen, während sich vorher stets Reinkulturen von Typhusbazillen im Urin gefunden hatten. Die Ausscheidung im Stuhl, die schon vorher wesentlich schwächer geworden war, hörte freilich erst drei Wochen nach der letzten Autovakzineinjektion vollständig auf, so dass man hier wohl gleichfalls nicht von einer entscheidenden Wirkung des angewandten Mittels sprechen kann.



Tabelle VII.

Pat. 2. J. B., 23 Jahre alt.
Erkrankt am 22. III. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
25. V. 15.	—	+		17. VII. 15.	++	+++	*Helmitol.* 3×1,5
28. „	++	—		21. „	+	+++	
30. „	++	+++		23. „	—	+++	
1. VI. 15.	+++	+++		25. „	+	—	
3. „	+++	+++		27. „	+	++	
5. „	—	+++		29. „	—	+++	
7. „	++	+++		31. „	—	+++	
9. „	++	+++		2. VIII. 15.	—	+++	
11. „	—	+++		4. „	—	+++	*20. VII. bis 30. VIII.*
13. „	—	+++		6. „	—	+++	
15. „	++	+++		10. „	—	+++	
17. „	—	+++		12. „	—	++	
19. „	—	+++		14. „	—	—	
21. „	—	++	*Autovakzine intramuskulär.*	16. „	—	—	
23. „	—	+++	← *0,5*	19. „	—	—	
25. „	++	+++		21. „	—	—	
27. „	—	+++		23. „	—	—	
29. „	+++	—	← *1,5*	31. „	—	—	
1. VII. 15.	—	++		4. IX. 15.	—	—	
3. „	—	—		7. „	entlassen als Dauerausscheider.		
7. „	—	—	← *2,0*	[10. „	—	—	
9. „	—	+++		17. „	—	—	
11. „	—	+		20. „	—	—	
13. „	—	+++		5. X. 15.	geheilt entlassen.]		
15. „	—	+++					

Als Ergebnis der Autovakzinebehandlung lässt sich sagen, dass nur bei einem der 11 Stuhlausscheider und bei keinem der sieben behandelten Urinausscheidern von einer Heilwirkung des angewandten Mittels gesprochen werden kann. Als einziger Erfolg kommt der auf Tabelle IV beschriebene Patient 53 in Betracht. 17 Misserfolgen steht also nur ein einziger Erfolg gegenüber, ein Ergebnis, welches die Annahme berechtigt erscheinen lässt, dass auch dieser eine Erfolg als ein Zufall aufzufassen ist. Die Bazillenausscheidung hörte wohl bei dem Patienten 53 nach ½ jähriger Dauer eben gerade zur Zeit der Behandlung spontan auf.

II. Allgemeine innere Desinfizentien.

1. Neo-Salvarsan.

Mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 0,6 Neo-Salvarsan wurde ein Patient (Nr. 13) behandelt, der gleichzeitig als Symptom einer sekundären Syphilis eine hartnäckige, fieberlos verlaufende Angina zeigte. Der Patient schied bereits über drei Monate Typhusbazillen in wechselnder Menge in seinem Stuhl aus, bei den letzten Untersuchungen vor der Behandlung meist in Reinkultur. Die Injektion wurde in der 19. Woche seit Beginn der Erkrankung des Patienten vorgenommen. Der Patient wurde dann noch 1½ Monate bakteriologisch beobachtet; die Injektion hatte nicht den geringsten Einfluss auf die Bazillenausscheidung, die in gleicher Weise wie vorher anhielt.

2. Collargol.

Collargol wurde in 1%iger wässeriger Lösung per os verabreicht, und zwar für eine Kur immer 200 ccm, davon zweistündlich ein Esslöffel. Auf diese Weise wurden zwei Patienten behandelt, der eine mit zwei, der andere mit vier derartigen Kuren. Der erste Patient, Nr. 18, war ein Stuhlausscheider mit dauernd positivem Bazillenbefunde in wechselnder Menge. Nach der ersten Collargolkur war eine bakteriologische Untersuchung negativ, dann zwei positiv und dann eine ganze Reihe wieder negativ. Inzwischen war die zweite Flasche Collargol gegeben worden. Nach 14 Tagen wurden jedoch noch zweimal wieder Bazillen im Stuhl gefunden und der Patient dann als Dauerausscheider entlassen.

Bei dem zweiten Patienten, Nr. 34, wurden 8 g Collargol innerhalb 10 Tagen gegeben. Der Beginn der Erkrankung lag bei diesem Patienten bereits 23 Wochen zurück. Die Typhusbazillen traten nach der Behandlung in noch grösserer Menge im Stuhl des Patienten auf und blieben während der folgenden vier Monate, die der Patient bei uns noch beobachtet wurde, in unverminderter Menge bestehen.

Diese beiden Fälle zeigen, dass dem *Collargol wenigstens bei stomachaler Anwendung in den angegebenen Dosen eine heilende Wirkung auf die Ausscheidung von Typhusbazillen nicht zukommt.*

3. Natrium salicylicum.

Heilversuche mit Natrium salicylicum wurden bei sechs Stuhlausscheidern angestellt. Die Ergebnisse der bakteriologischen Beobachtungen, sowie die Art und der Erfolg der Behandlung sind auf



Tabelle VIII.

II. 3. Natrium salicylicum. Stuhlausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	
1.	Pat. 11. F. F.	Dauernd, meist Reinkulturen	28. III.—11. VII.	22. Woche	10. IV.—15. IV. 19. IV.—24. IV. 26. IV.— 1. V. 4. V. —15. V.	5,0 p. die, = 5 Esslöffel der 5%igen Lösung	5×6 = 30 Tage 5,0 pro die	Bazillenausscheidung unverändert
2.	Pat. 53. H. W. (s. auch Tab. IV)	Dauernd	4. I.—11. VII.	15. Woche	19. III.—24. III. 1. IV.— 6. IV. 10. IV.—15. IV. 19. IV.—24. IV. 26. IV.— 1. V. 4. V.—15. V.	wie oben	7×6 = 42 Tage 5,0 pro die	Bazillenausscheidung unverändert
3.	Pat. 61. H. V. (s. auch Tab. IX)	Vor der Behandlung dreimal im Stuhl, einmal im Urin Bazillen, 2 Unters. negativ	8. III.—13. V.	12. Woche	1. IV.—6. IV. 10. IV.—15. IV.	wie oben	2×6 = 12 Tage 5,0 pro die	Am 1. IV. noch Bazillen im Stuhl, nach 21 negativen Untersuchungen wird Pat. als geheilt entlassen
4.	Pat. 29. F. L.	Dauernd	5. III.—2. IV.	18. Woche	19. III.—24. III.	wie oben	6 Tage 5,0 pro die	Bazillenausscheidung unverändert
5.	Pat. 17. G. G. (s. auch Tab. X.)	Vor der Behandlung von 4 Untersuch. 3 positiv	26. III.—17. IV.	16. Woche	10. IV.—15. IV.	wie oben	6 Tage 5,0 pro die	Am 8. V. noch einmal im Urin positiv. Dann geheilt entlassen.
6.	Pat. 10. K. F. (s. auch Tab. XI)	Von Zeit zu Zeit Bazillen	28. III.—4. VI.	11. Woche	26. IV.—8. V.	wie oben	13 Tage 5,0 pro die	Nur noch 31. V. Stuhl +. Dann geheilt entlassen.

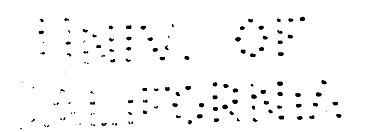


Tabelle VIII zusammengestellt. Aus dieser ersieht man, dass das Material bei diesen Versuchen nicht ein gleichmässiges war. Drei von den sechs Patienten schieden dauernd Typhusbazillen im Stuhl aus und waren schon längere Zeit vor der Behandlung unter bakteriologischer Kontrolle; es sind dies die Patienten Nr. 1, 2 und 4 der Tabelle VIII. Die anderen drei Patienten waren erst kürzere Zeit

Tabelle IX.

Pat. 61. H. V., 23 Jahre alt.
Erkrankt am 13. I. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin
8. III. 15.	++	—		19. IV. 15.	—	—
16. „	—	—		21. „	—	—
23. „	+	—		23. „	—	—
26. „	—	+		25. „	—	—
28. „	+	—	*Natr. salicylic.*	27. „	—	—
30. „	—	—		29. „	—	—
1. IV. 15.	+	—	*5,0 p. d.*	1. V. 15.	—	—
3. „	—	—	*1.—6. IV.*	3. „	—	—
5. „	—	—	↓	5. „	—	—
7. „	—	—		7. „	—	—
9. „	—	—		9. „	—	—
11. „	—	—		11. „	—	—
13. „	—	—	*10.—15. IV.*	13. „	—	—
15. „	—	—	↓	Geheilt entlassen.		
17. „	—	—				

Tabelle X.

Pat. 17. G. G., 29 Jahre alt.
Erkrankt am 24. XI. 14.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin
26. III. 15.	+	—		[22. IV. 15.	—	—
31. „	+	—		26. „	—	—
2. IV. 15.	—	+	*Natr. salicylic.*	8. V. 15.	—	+
6. „	—	—		18. „	—	—
11. „	—	—	*5,0 p. d.*	3. VI. 15.	—	—
15. „	—	—	*10.—15. IV.*	9. „	—	—
17. „	—	—	↓	16. „	—	—
				24, „	—	—
entlassen als Dauerausscheider.				27. verlegt wegen Gallensteinkolik.		
				8. VII. 15.	—	—
				geheilt entlassen.]		



Tabelle XI.

Pat. 10. K. F., 26 Jahre alt.
Erkrankt am 11. II. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin
23. III. 15.	+	—		9. V. 15.	—	—
30. „	—	—		11. „	—	—
2. IV. 15.	—	+		13. „	—	—
6. „	+	—		15. „	—	—
9. „	—	—		17. „	—	—
11. „	—	—		27. „	—	—
15. „	—	—		29. „	—	—
17. „	—	—		31. „	+	—
19. „	—	—		2. VI. 15.	—	—
21. „	—	—		4. „	—	—
23. „	+	—	*Natr. salicylic.*	5. „	entlassen als Dauerausscheider.	
25. „	+	—	*5,0 p. d.*	[7. „	—	—
27. „	—	—		11. „	—	—
29. „	—	—		15. „	—	—
1. V. 15.	—	—	*26. IV.—8. V.*	25. „	—	—
3. „	—	—		2. VII. 15. geheilt entlassen.]		
5. „	—	—				
7. „	—	—	↓			

in Beobachtung und zeigten nur gelegentlich Typhusbazillen in geringer Menge in ihrem Stuhl. Wie die Tabelle weiterhin zeigt, wurden diese zuletzt erwähnten Patienten nur im ganzen 6, 12 und 13 Tage mit einer täglichen Dosis von etwa 5 g des Mittels behandelt; bei ihnen lag auch der Beginn des Typhus erst 11, 12 resp. 16 Wochen zurück. Bei diesen drei Patienten kann man vielleicht von einer Heilwirkung des Natrium salicylicum sprechen, jedoch lehren die oben mitgeteilten Angaben, dass man mit diesem Urteil doch sehr vorsichtig sein muss. Die bakteriologischen Untersuchungen dieser drei Patienten sind auf den Tabellen IX—XI zusammengestellt. Am deutlichsten ist eine Heilwirkung bei dem Patienten 61 (Tabelle VIII, Nr. 3 und Tabelle IX) zu erkennen. Vor der Behandlung fanden sich dreimal bei jeder zweiten bakteriologischen Untersuchung noch Typhusbazillen im Stuhl, einmal auch im Urin; dann fiel die Untersuchung am ersten Tage der Behandlung noch positiv aus. Durch 21 weitere Untersuchungen konnten Bazillen nicht mehr nachgewiesen werden, und der Patient wurde danach von uns als geheilt entlassen. Hier scheint also eine Beeinflussung der Bazillenausscheidung offensichtlich zu sein, jedoch muss man bedenken, dass sich der Patient bei Beginn der Behandlung erst in der 12. Woche nach

seinem Typhus befand, einer Zeit, zu der ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung noch recht häufig vorkommt.

Anders liegen die Verhältnisse bei den beiden anderen Patienten; bei ihnen kann man höchstens insofern von einer Beeinflussung der Bazillenausscheidung durch das angewandte Mittel sprechen, als die Zahl der ausgeschiedenen Bazillen dadurch vermindert worden ist. Es sind dies die Patienten 17 (Tabelle VIII, Nr. 5 und Tabelle X) und 10 (Tabelle VIII, Nr. 6 und Tabelle XI). Beide waren wie der vorherige Patient eine kurze Zeit vor der Behandlung hindurch von Zeit zu Zeit im Stuhl, gelegentlich auch im Urin positiv, und blieben dann während der Behandlung und eine ganze Zeit später hindurch negativ. Drei Wochen nach der Behandlung findet sich aber bei beiden Patienten noch ein positiver Befund auf den Tabellen notiert; man kann also in diesen beiden Fällen nicht von einer dauernden Beseitigung der Bazillenausscheidung sprechen. Das Material ist auch bei diesen drei Fällen nicht sehr günstig, weil diese nur von Zeit zu Zeit positive Bazillenbefunde zeigten, und zahlreiche andere Beobachtungen an unbehandelten Patienten uns lehren, dass bei dieser Art der Bazillenausscheidung kleinere und grössere bazillenfreie Pausen abwechseln, und ferner zu jeder Zeit, wie ja leider bei jedem Bazillenträger, die Ausscheidung spontan aufhören kann.

Ein vierter Patient (Tabelle VIII, Nr. 4) befand sich bei Beginn der Behandlung unter ähnlich ungünstigen Bedingungen wie die drei bisher besprochenen Patienten. Er war erst kurze Zeit beobachtet, wurde nur sechs Tage behandelt und musste dann bald entlassen werden. Bei ihm blieb aber die Bazillenausscheidung die gleiche: Von den 11 bakteriologischen Untersuchungen, die im ganzen hier vorgenommen wurden, fanden sich bei neun vereinzelt bis zahlreiche Typhusbazillen im Stuhl. Nach Nachrichten aus dem Heimatlazarett, nach dem der Patient entlassen wurde, hat sich dieser dort zu einem Dauerausscheider entwickelt, der noch $^3/_4$ Jahre später regelmässig in seinem Stuhl Typhusbazillen ausschied.

Mit absolut negativem Erfolge würden die beiden letzten Patienten (Tabelle VII, Nr. 1—2) behandelt. Beide hatten vor der Behandlung regelmässig Bazillen in reichlicher Menge ausgeschieden, und beide wurden eine sehr lange Zeit hindurch, der eine im ganzen 30, der andere sogar 42 Tage lang, gewöhnlich mit kleinen behandlungsfreien Pausen nach je sechs Tagen, mit täglich 5 g Natrium salicylicum behandelt. Bei beiden hatte, wie gesagt, die Behandlungsmethode nicht den geringsten Erfolg. Die bakteriologischen Untersuchungsergebnisse des einen dieser beiden Patienten sind bereits auf der Tabelle IV dargestellt; man erkennt hier ohne weiteres die



absolute Wirkungslosigkeit des Mittels trotz der langen Dauer der Behandlung und der immerhin doch ziemlich grossen Mengen von 5 g täglich. Das Mittel wurde übrigens von allen Patienten gut vertragen.

Überblicken wir, um die Wirkung des Natrium salicylicum auf die Ausscheidung von Typhusbazillen im Stuhl zu beurteilen, noch einmal die Tabelle VIII. Dem scheinbaren Erfolg bei dem Patienten Nr. 3 in der Tabelle stehen drei Misserfolge nach einer kurzen Behandlungsdauer und zwei Misserfolge nach einer sehr langen Behandlungsdauer gegenüber. Man kann also auch bei diesem Mittel nicht von einer genügenden Beeinflussung der Bazillenausscheidung sprechen, da einem Erfolge fünf Misserfolge gegenüberstehen und dieser eine Erfolg, wie es ja bei solchem Material stets möglich ist, auch ohne weiteres als spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung gedeutet werden kann.

III. Harnantiseptika.

1. Urotropin.

Unter den Medikamenten, die imstande sein sollen, die Ausscheidung von Typhusbazillen nach dem Überstehen der eigentlichen Krankheit zu beseitigen, stand stets das Urotropin an erster Stelle. In fast allen Lehrbüchern, die sich mit diesem Gegenstand befassen, konnte man vor dem Kriege die Angabe finden, dass, wenn auch die Ausscheidung im Stuhl medikamentös schwerer zu beseitigen ist, so doch das Urotropin ein bei Urinausscheidern sicher wirkendes Mittel sei. So wurden auch bei uns bereits bei den ersten hier festgestellten Urinausscheidern Heilversuche mit diesem Mittel gemacht. Da diese Versuche nicht von mir selbst gemacht wurden, fehlen mir darüber die näheren Angaben. Ich selbst habe dann noch sechs Urinausscheider mit diesem Mittel behandelt. Die bakteriologischen und therapeutischen Daten von allen diesen Patienten sind auf der Tabelle XII zusammengestellt.

Die zuerst behandelten vier Urinausscheider bilden die Nummern 7—10 der Tabelle XII. Alle Patienten hatten vorher regelmässig Bazillen, meist in reichlicher Menge, im Urin ausgeschieden, wurden dann etwa vier Wochen lang mit täglich etwa 3 g Urotropin behandelt und schliesslich, nachdem sich die Bazillenausscheidung in keiner Weise geändert hatte, als Dauerausscheider von uns entlassen.



III. 1. Urotropin. Urinausscheider. Tabelle XII.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung: Art der Ausscheidung	Bakteriologische Beobachtung: Dauer der Beobachtung	Behandlung: Beginn nach dem Typhus	Behandlung: Dauer	Behandlung: Menge pro die	Behandlung: Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 31. G. M.	Schubweise Bazillen, dann meist Reinkulturen, Pausen bis zu drei Wochen	26. III.—7. IX.	21. Woche	1. IV.—17. V. 20. V.—10. VI. 11. VI.—20. VI. 21. VI.—30. VI.	3 × 1,0 4 × 0,5 4 × 1,0 5 × 1,0	7 Wochen 3,0 p. d. 3 „ 2,0 „ 10 Tage 4,0 „ 10 „ 5,0 „ 3 Mon. 2,0—5,0 p. d.	Bakterienausscheidung, noch zwei Monate beobachtet, bleibt die gleiche
2.	Pat. 12. M. F. (siehe auch Tab. XIII.)	Vor der Behandlung dauernd Bazillen, meist in Reinkulturen	21. III.—1. XII.	15. Woche	19. IV.—15. V. 1. VI.—10. VI. 21. VI.—30. VI.	3 × 1,0 4 × 1,0 5 × 1,0	4 Wochen 3,0 p. d. 10 Tage 4,0 „ 20 „ 5,0 „ 8 Wochen 3,0—5,0 p. die	Die Ausscheidung wird während der ersten Kur spärlicher, dann wieder stärker. Während der zweiten Kur wird sie wieder seltener, bleibt dann so bis Anfang August. (Anfang Juli Autovakzinebehandlung.) Nach 12 weiteren negativen Untersuch. in den folgenden 3 Monaten wird Pat. geheilt entlassen.
3.	Pat. 19. E. G.	Dauernd Bazillen, meist in Reinkulturen. Von 66 Untersuchungen nur 17 negativ	21. III.—4. IX.	20. Woche	20. V.—30. VI.	3 × 0,5	6 Wochen 1,5 p. die	Bakterienausscheidung, noch zwei Monate beobachtet, bleibt die gleiche
4.	Pat. 20. J. H.	Dauernd Bazillen, meist Reinkulturen, gelegentlich kleine Pausen	28. III.—4. IX.	24. Woche	17. VI.—30. VI. 7. VII.—21. VII. 21 VII.—21. VIII.	3 × 0,5 3 × 1,0 3 × 2,0	2 Wochen 1,5 p. die 2 „ 3,0 „ 4 „ 6,0 „ 8 „ 1,5—6,0 „	Bakterienausscheidung nicht beeinflusst
5.	Pat. 22. A. K.	Dauernd zahlreiche Bazillen, von 69 Untersuchung, nur 15 negativ	25. III.—4. IX.	24. Woche	20. V.—20. VI.	3 × 0,5	1 Monat 1,5 p. die	Bakterienausscheidung nicht beeinflusst
6.	Pat. 52. M. W. (siehe auch (Tab. XIV)	Vor der Behandlung von 5 Untersuchungen 4 positiv	25. V.—13. VII.	18. Woche	10. VI.—30. VI.	3 × 1,0	3 Wochen 3,0 p. die	Am 10. VI. noch U. +++, dann 13 Untersuchungen hintereinander negativ
7.	Pat. 8. W. B.	Von Zeit zu Zeit im Urin Bazillen	1. I.—8. III.	?	?	?	etwa 4 Wochen lang 3,0 p. die	Bazillenausscheidung in keinem Falle vermindert oder beseitigt.
8.	Pat. 14. P. G.	Dauernd zahlreiche Bazillen	2. I.—8. III.					
9.	Pat. 35. H. R.	Dauernd zahlreiche Bazillen	4. I.—8. III.					
10.	Pat. 37. W. R.	Dauernd zahlreiche Bazillen	3. I.—8. III.					

Ich erwähne diese Fälle hier nur der Vollständigkeit halber und möchte nun die von mir behandelten sechs Patienten genauer besprechen.

Bei allen sechs Patienten fanden sich vor der Behandlung fast regelmässig Typhusbazillen im Urin, nur bei einem, der aber lange beobachtet worden ist, fand die Ausscheidung schubweise mit verschiedenen langen bazillenfreien Pausen statt. Die Behandlung erstreckte sich in verschiedener Weise über 3—12 Wochen, auch die Menge des gegebenen Mittels war eine wechselnde, meist steigend von $3 \times 0{,}5$ bis $5 \times 1{,}0$, einmal sogar bis $3 \times 2{,}0$. Die genaue Dauer der einzelnen Kuren, die tägliche Menge des Mittels und die Gesamtmenge ist auf der Tabelle XII genau angegeben. Wir wollen jetzt wegen des allgemeinen Interesses an diesem Mittel die Ergebnisse der Behandlung im einzelnen besprechen. Erwähnen möchte ich noch, dass bei fast allen Urinausscheidern sich meist ziemlich schwere Veränderungen an den Harnorganen nachweisen liessen. Es wurden deshalb neben dem Urotropin meist noch andere, gegen die Grundkrankheit gerichtete therapeutische Massnahmen ergriffen.

Der Patient 31 (Tabelle XII, Nr. 1) gab, wie bereits erwähnt, die Bazillen in seinem Urin schubweise ab, d. h. eine Zeitlang fanden sich reichlich Bazillen, gelegentlich auch daneben im Stuhl, dann traten bazillenfreie Pausen bis zu drei Wochen auf. Später wechselten positive Befunde, gewöhnlich mit Reinkulturen von Typhusbazillen im Urin, mit mehreren negativen Befunden ab. Als Grundlage für die Bazillenausscheidung kam bei dem Patienten eine linksseitige Nephritis in Betracht. Der Urin war stets trübe, enthielt wechselnde Mengen von Eiweiss, jedoch nie höher als 1 % Esbach, ferner oft hyaline und granulierte Zylinder und meist reichlich Leukozyten. Die linke Niere war druckschmerzhaft; eine leichte Herzhypertrophie und ein Blutdruck von 180 RR. deuteten daraufhin, dass es sich um einen chronischen Prozess handelte. Der Patient war zunächst sechs Wochen mit Bettruhe, elektrischen Lichtbädern, entsprechender Diät, reichlicher Flüssigkeitszufuhr usw. behandelt, und ihm daneben 3 mal 1,0 Urotropin gegeben. Später wurde die Urotropinmenge allmählich bis auf 5 mal 1,0 gesteigert, wie die Tabelle XII genau angibt. Im ganzen wurde der Patient drei Monate lang mit 2,0 bis 5,0 Urotropin behandelt, ohne dass in der Bazillenausscheidung eine Änderung auftrat. Der Patient wurde nach der Behandlung noch drei Monate hier beobachtet, ohne dass die Bazillen verschwanden. Die Erscheinungen der chronischen Nierenentzündung hatten sich freilich auch nur subjektiv gebessert.

Tabelle XIII.

Pat. 12. M. F., 30 Jahre alt.
Erkrankt am 14. I. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
21. III. 15.	—	+++		20. VI. 15.	—	—	
26. „	—	+		22. „	—	—	
1. IV. 15.	—	—		24. „	—	+++	
6. „	—	+++		26. „	—	—	
9. „	—	+		28. „	—	—	
11. „	—	+++		30. „	—	++	↓ *Autovakzine*
13. „	—	+++		2. VII. 15.	—	—	*intramuskulär.*
15. „	—	++		6. „	—	—	← *1,0*
17. „	—	+++	*Urotropin*	8. „	—	—	
19. „	—	+++	*3×1,0*	10. „	—	++	← *2,0*
21. „	—	+++		12. „	—	—	
23. „	—	+		14. „	—	+++	
25. „	—	+		16. „	—	—	← *2,0*
27. „	—	++		18. „	—	—	
29. „	—			20. „	—	—	
1. V. 15.	—	+++	*19. IV.—17. V.*	22. „	—	+++	
3. „	—	+		24. „	—	+++	
5. „	—	+		26. „	—	—	
7. „	—	—		28. „	—	—	
9. „	—	+		30. „	—	++	
11. „	—	—		1. VIII. 15.	—	+++	
13. „	—	++		3. „	—	+++	
15. „	—	++		7. „	—	—	
17. „	—	—	↓	9. „	—	+++	
19. „	—	++		11. „	—	—	
21. „	—	+++		15. „	—	—	
23. „	—	—		18. „	—	—	
25. „	—	+++		31. „	—	—	
27. „	—	++		4. IX. 15.	—	—	
29. „	—	+++		7. „	entlassen als Dauerausscheider.		
31. „	—	+++		[9. „	—	—	
2. VI. 15.	—	—	*4×1,0*	17. „	—	—	
4. „	—	+++		20. „	—	—	
6. „	—	+++	*1.—10. VI.*	11. X. 15.	—	—	
8. „	—	+++		13. „	—	—	
10. „	—	+++	↓ *5×1,0*	13. XI. 15.	—	—	
12. „	—	++		25. „	—	—	
14. „	—	—		1. XII. 15.	geheilt entlassen.]		
16. „	—	—	*11.—30. VI.*				
18. „	—	++					

Der zweite Patient, dessen bakteriologische Befunde auf der Tabelle XIII zusammengestellt sind, hatte gleichfalls eine Nierenentzündung, die sich subjektiv nur durch gelegentliche geringfügige Kreuzschmerzen äusserte, aber objektiv einwandfrei feststand. Es fanden sich geringe Mengen von Eiweiss im Urin, mehrmals hyaline Zylinder, ferner Nierenepithelien und massenhaft Leukozyten; das Herz war in diesem Falle nicht vergrössert, der Puls gespannt und der Blutdruck schwankte zwischen 150 und 165 RR. Die Nierengegend war beiderseits druckempfindlich. Dieser Patient wurde in der gleichen Weise wie der vorherige behandelt. Die Zusammenstellung der bakteriologischen Befunde im Urin des Patienten auf der Tabelle XIII zeigt, dass nach der ersten vierwöchentlichen Kur die Bazillenausscheidung entschieden geringer wurde. Gleich nach Aussetzen des Mittels traten jedoch wieder meist Reinkulturen von Typhusbazillen im Urin auf. Es wurden dann zunächst 4 mal 1,0, dann 5 mal 1,0 Urotropin gegeben; auch während dieser Kur wurde die Bazillenausscheidung seltener, so dass nur noch jede dritte bakteriologische Untersuchung positiv ausfiel. An diese Kur schloss sich, wie bereits oben erwähnt, eine Autovakzinebehandlung an, die gleichfalls die Bazillenausscheidung nicht beseitigte. Noch einen Monat hindurch fanden sich bei den meisten Untersuchungen Typhusbazillen im Urin des Patienten, dann hörte die Bazillenausscheidung plötzlich und scheinbar dauernd auf. Fünf Untersuchungen bei uns und sieben in dem Heimatlazarett, in welches der Patient entlassen wurde, fielen negativ aus. Da sich diese negativen Befunde im ganzen über vier Monate erstrecken, ist man wohl zu der Annahme berechtigt, dass der Patient dauernd bazillenfrei geworden ist. Dieses Ergebnis kann man aber nicht der Behandlung des Patienten mit Urotropin oder Autovakzine zuschreiben, da der Patient noch einen Monat nach diesen Behandlungsversuchen Typhusbazillen ausgeschieden hat.

Auch die folgenden drei Patienten (Tabelle XII, Nr. 3—5) wurden ohne jeden Erfolg mit Urotropin behandelt. Die bakteriologischen Untersuchungen konnten bei ihnen fast in jeder Urinprobe reichlich Typhusbazillen nachweisen; gleichzeitig zeigten alle drei Patienten schwere katarrhalische Veränderungen in ihren ableitenden Harnwegen, der erste Patient eine schwere Pyelonephritis mit gelegentlichen hohen Temperatursteigerungen, der zweite eine Pyelocystitis und der dritte eine sehr hartnäckige Cystitis. Die Patienten wurden 4—8 Wochen lang mit 3 mal 1,5 Urotropin behandelt, bei dem Patienten 20 wurde die Urotropinmenge sogar bis auf 6,0 täglich, vier Wochen lang, gesteigert, ohne dass die Bazillenausscheidung irgendwie beeinflusst werden konnte.

Tabelle XIV.

Pat. 52. M. W., 31 Jahre alt.
Erkrankt am 11. II. 15.

Datum	Stuhl	Urin	
25. V. 15.	—	+	
31. „	—	—	
2. VI. 15.	—	+++	
4. „	—	+	
6. „	—	+	*Urotropin.*
10. „	—	+++	↓ *3 × 1,0.*
14. „	—	—	
18. „	—	—	
20. „	—	—	
22. „	—	—	*10.—30. VI.*
24. „	—	—	
26. „	—	—	
28. „	—	—	
30. „	—	—	↓
2. VII. 15.	—	—	
4. „	—	—	
6. „	—	—	
10. „	—	—	
12. „	—	—	
13. „	—	—	

entlassen als Dauerausscheider.

Einen scheinbaren Erfolg der Urotropinbehandlung zeigt der Patient 52, dessen bakteriologische Befunde auf der Tabelle XIV zusammengestellt sind. Nachdem bei diesem Patienten bei fünf bakteriologischen Untersuchungen 4 mal im Urin Typhusbazillen nachgewiesen waren, wurden ihm 3 mal 1,0 Urotropin täglich gegeben. Noch einmal am ersten Tage der Behandlung fanden sich im Urin zahlreiche Typhusbazillen, dann fielen 13 bakteriologische Untersuchungen hintereinander negativ aus. Der Patient musste von uns als Dauerausscheider entlassen werden, wird aber wahrscheinlich bereits dauernd bazillenfrei gewesen sein. Man muss wohl hier ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung annehmen, wie es ja leider gelegentlich vorkommt und wofür ich die Tabelle XVII als Beispiel anführen kann.

Einem scheinbaren Erfolge, der eine sehr prompte Wirkung des Mittels vortäuschen kann, stehen also neun absolute Misserfolge der Urotropintherapie bei Urinausscheidern gegenüber. Selbst

eine Behandlungsdauer bis zu drei Monaten und eine Urotropinmenge von 6 g täglich waren nicht imstande, die Bazillenausscheidung zu beseitigen. Das Urotropin selbst mag ja wohl imstande sein, die Typhusbazillen abzutöten. Wenn es aber nicht gelingt, gleichzeitig die Erkrankung des uropoetischen Systems, welche als Grundlage für die Bazillenausscheidung in Betracht kommt, zu heilen, wird es in keinem Falle möglich sein, die Bazillenausscheidung zu beseitigen. Und anscheinend besitzt das Urotropin doch nicht die Fähigkeit, auf die pathologischen Prozesse in den Harnwegen eine desinfizierende Wirkung auszuüben.

2. Helmitol.

Das Bayersche Präparat Helmitol, welches eine Hexamethylentetraminverbindung der Anhydromethylenzitronensäure ist, wurde von uns bei vier Urinausscheidern versucht, die üblichen Daten sind auf der Tabelle XV zusammengestellt. Die behandelten vier Patienten waren sämtlich schon eine Zeitlang vor Beginn der Heilversuche unter bakteriologischer Kontrolle. Alle schieden Typhusbazillen dauernd und meist in Reinkultur aus, nur bei dem Patienten 15 fanden sie sich mehr in Schüben mit bazillenfreien Pausen von einer Dauer bis zu 14 Tagen.

Der auf der Tabelle als Nr. 1 aufgeführte Patient ist der Patient 2, dessen bakteriologische Befunde oben auf der Tabelle VII zusammengestellt sind. Bei ihm fanden sich zuerst stets Reinkulturen von Typhusbazillen im Urin, die, wie bereits erwähnt, während einer Autovakzinebehandlung etwas spärlicher wurden, danach aber wieder in unverminderter Stärke auftraten. Über die Befunde im Stuhl habe ich bereits oben bei der Autovakzinebehandlung gesprochen. Um nun auch die Typhusbazillen aus dem Urin zu beseitigen, wurden dem Patienten 3 mal 1,5 Helmitol täglich gegeben. Die Kur dauerte im ganzen sechs Wochen. In der vierten Woche hörte die Bazillenausscheidung plötzlich für immer auf, und der Patient konnte fast zwei Monate später aus einem Heimatlazarett als geheilt entlassen werden. Als Grundlage der Bazillenausscheidung kam bei diesem Patienten eine leichte Cystitis in Betracht. Nach diesem Befunde allein konnte man wohl von einer heilenden Wirkung des Helmitols sprechen, aber leider stehen diesem einen Erfolge wieder eine Reihe von absoluten Misserfolgen gegenüber.

Die drei übrigen mit Helmitol behandelten Patienten erhielten das Mittel sogar im ganzen zwei Monate hindurch, und es wurde, da ein Erfolg sich nicht zeigte, die tägliche Dosis auf 3 mal 2,0

Tabelle XV.

III. 2. Helmitol. Urinausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	
1.	Pat. 2. J. B. (siehe auch Tab. VII)	Dauernd im Urin Reinkulturen, anfangs auch im Stuhl	25. V.—5. X.	18. Woche	20. VII.—30. VIII.	3 × 1,5	6 Wochen 4,5 p. die	Vom 14. VIII. ab plötzlich 7 Untersuchungen bis zur Entlassung des Patienten am 7. IX. negativ
2.	Pat. 21. P. H.	Dauernd Bazillen, mit kleinen Pausen	8. VI.—4. IX.	18. Woche	24. VI.—26. VII. 27. VII.—24. VIII.	3 × 1,5 3 × 2,0	5 Wochen 4,5 p. die 4 „ 6,0 „ 2 Mon. 4,5—6,0 p. d.	Bazillenausscheidung unverändert
3.	Pat. 15. J. G.	Schubweise Bazillen mit bis 14 tägigen Pausen	12. III.—25. X.	28. Woche	11. VIII.—30. IX. 1. X.—14. X.	3 × 1,5 3 × 2,0	7 Wochen 4,5 p. die 2 „ 6,0 „ 2 Mon. 4,5—6,0 p.d.	Bazillenausscheidung unverändert
4.	Pat. 5. H. B.	Fast regelmässig reichlich Bazillen	18. III.—25. X.	29. Woche	wie 3	wie 3	wie 3	Bazillenausscheidung unverändert



erhöht. Trotz dieser längeren Behandlung mit einer noch grösseren Dosis blieb aber bei allen drei Patienten die Bazillenausscheidung vollkommen unverändert. Dieser Misserfolg drängt doch wohl wieder zu der Annahme, dass der Erfolg bei dem ersten Patienten auch nur wieder ein scheinbarer ist, da ja doch stets die Möglichkeit besteht, dass die Bazillenausscheidung von selbst aufhört. Gerade bei solchen Patienten, die zuerst fast stets Reinkulturen von Typhusbazillen im Stuhl und Urin ausgeschieden haben, habe ich es mehrfach beobachtet, dass die Bazillenausscheidung nach einer gewissen Zeit spontan sistiert.

3. Saliformin.

Saliformin ist die Salizylsäureverbindung des Hexamethylentetramins und wird von Merck in den Handel gebracht. Mit diesem Präparat wurden fünf Urinausscheider behandelt, die meist nur leichte katarrhalische Erscheinungen im Bereich der ableitenden Harnwege zeigten. Die Ergebnisse der bakteriologischen Beobachtung und der Behandlung sind auf der Tabelle XVI zusammengestellt. Klinisch interessant ist der Dauerausscheider Patient 20 (Tabelle XVI, Nr. 3), der später, wie bereits oben erwähnt, gleichfalls vergeblich mit Urotropin behandelt wurde. Bei ihm lag der Bazillenausscheidung eine Pyelocystitis zugrunde. Er erhielt zwei Wochen lang 1,5 Saliformin täglich, ohne dass dadurch die Bazillenausscheidung beeinflusst werden konnte. Ausser mit Urotropin wurde der gleiche Patient auch noch vergeblich mit Autovakzineinjektionen behandelt. Die beiden ersten auf der Tabelle XVI angegebenen Patienten wurden nur eine Woche lang mit 1,5 Saliformin täglich behandelt, ohne dass dadurch in der Bazillenausscheidung eine Änderung eintrat.

Im Gegensatz zu diesen drei Fällen kann man bei den beiden letzten Patienten der Tabelle XVI von einer heilenden Wirkung des Saliformin sprechen. Der Patient 60, dessen bakteriologische Befunde auf der Tabelle XVII zusammengestellt sind, schied bei den ersten sechs bakteriologischen Untersuchungen regelmässig im Urin Typhusbazillen in wechselnder Menge aus. Dann sistierte plötzlich die Bazillenausscheidung. 10 Tage danach wurde zwei Wochen hindurch 3 mal 0,5 Saliformin gegeben, ohne dass während und nach dieser Zeit Typhusbazillen in seinem Urin noch nachgewiesen werden konnten. Nach 20 negativen Untersuchungen konnte er von uns als geheilt entlassen werden. Dieser Patient ist auch noch dadurch interessant, dass sich in seiner Anamnese die Angabe findet, dass er während seines Typhus eine Nierenentzündung sowie Blasenentzündung durchgemacht habe. Bei seiner hiesigen Aufnahme fanden

Tabelle XVI.

III. 3. Saliformin. Urinausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	
1.	Pat. 23. H. K.	Dauernd	23. I.—17. IV.	23. Woche	10. IV.—16. IV.	3 × 0,5	1 Woche 1,5 p. die	Bazillenausscheidung unverändert
2.	Pat. 47. C. St.	Von Zeit zu Zeit mit grossen Pausen	5. I.—17. IV.	23. Woche	10. IV.—16. IV.	3 × 0,5	1 Woche 1,5 p. die	Bazillenausscheidung unverändert
3.	Pat. 20. J. H.	Dauernd	28. III.—4. IX.	15. Woche	19. IV.—2. V.	3 × 0,5	2 Wochen 1,5 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst
4.	Pat. 60. Ch. Sch. (siehe auch Tab. XVII)	Vor der Behandlung erst sechsmal im Urin Bazillen, dann dreimal negativ	23. II.—27. V.	23. Woche	10. IV.—26. IV.	3 × 0,5	2½ Woch. 1,5 p. die	Bazillen treten nicht mehr auf, nach 20 negativen Untersuchungen wird Patient als bazillenfrei entlassen
5.	Pat. 58. E. H. (siehe auch Tab. XVIII)	Vor der Behandlung von 24 Untersuchungen 6 positiv	6. V.—24. VII.	14. Woche	21. VII.—5. VIII.	3 × 1,0	2½ Woch. 3,0 p. die	Bazillen treten nicht mehr auf, nach 22 negativen Untersuchungen wird Patient als bazillenfrei entlassen.

Tabelle XVII.

Pat. 60. Ch. Sch., 34 Jahre alt.
Erkrankt am 6. XI. 14.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
23. II. 15.	—	+		20. IV. 15.	—	—	
15. III. 15.	—	+		22. ,,	—	—	
21. ,,	—	+		24. ,,	—	—	
23. ,,	—	+++		26. ,,	—	—	↓
26. ,,	—	+		28. ,,	—	—	
30. ,,	—	++		30. ,,	—	—	
2. IV. 15.	—	—		2. V. 15.	—	—	
6. ,,	—	—		4. ,,	—	—	
8. ,,	—	—	*Saliformin*	6. ,,	—	—	
10. ,,	—	—	*3×0,5*	8. ,,	—	—	
12. ,,	—	—		10. ,,	—	—	
14. ,,	—	—		15. ,,	—	—	
16. ,,	—	—	↓ *10.—26. IV.*		Geheilt entlassen.		

Tabelle XVIII.

Pat. 58. E. H., 29 Jahre alt.
Erkrankt am 8. IV. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
6. V. 15.	—	—		9. VII. 15.	—	—	
9. ,,	—	—		12. ,,	—	—	
12. ,,	—	—		15. ,,	—	—	
15. ,,	—	+		17. ,,	—	—	*Saliformin*
18. ,,	—	—		21. ,,	—	—	*3×1,0.*
21. ,,	—	—		23. ,,	—	—	
25. ,,	—	—		25. ,,	—	—	
27. ,,	—	—		27. ,,	—	—	*21. VII–5. VIII.*
30. ,,	—	—		29. ,,	—	—	
2. VI. 15.	—	—		31. ,,	—	—	
5. ,,	—	+		2. VIII. 15.	—	—	
9. ,,	—	+++		4. ,,	—	—	↓
13. ,,	—	+++		6. ,,	—	—	
15. ,,	—	++		8. ,,	—	—	
17. ,,	—	—		10. ,,	—	—	
21. ,,	—	—		12. ,,	—	—	
24. ,,	—	++		14. ,,	—	—	
27. ,,	—	—		20. ,,	—	—	
30. ,,	—	—		24. ,,	—	—	
3. VII. 15.	—	—			Geheilt entlassen.		

sich nur noch die Erscheinungen einer leichten Cystitis, die dann auch bald ganz zurückgingen. Dieser Patient bestätigt den von mir *oben aufgestellten* Satz, dass nur dann die Bazillenausscheidung *beseitigt werden* könne, wenn gleichzeitig das ihr zugrunde liegende organische Leiden ausheilt.

Der letzte der Patienten, Nr. 53 (Tabelle XVI, Nr. 5), gab, wie die Tabelle XVIII zeigt, nur relativ selten Bazillen in seinem Urin ab. Während einer bazillenfreien Pause wurden ihm $2^1/_2$ Wochen lang 3 mal 1,0 Saliformin gegeben. Typhusbazillen konnten dann bei dem Patienten nicht mehr nachgewiesen werden, und nach 22 negativen bakteriologischen Untersuchungen wurde er von uns als geheilt entlassen.

Die beiden zuletzt erwähnten Fälle könnte man als Erfolg der Saliforminbehandlung auffassen. Jedoch muss man bedenken, dass in beiden Fällen das Mittel erst gegeben wurde, als schon eine längere Zeit hindurch Bazillen im Urin der Patienten nicht mehr nachgewiesen waren. Da es sich überhaupt um Patienten handelte, die nicht regelmässig Bazillen ausschieden, dürfte es wohl unmöglich sein, den hier leicht zu machenden Einwand zu widerlegen, dass die Patienten bereits vorher spontan bazillenfrei geworden waren, dem Saliformin also dabei keine Wirkung zuzusprechen sei. Dass auch das Saliformin wenigstens nicht stets die Kraft besitzt, die Ausscheidung der Typhusbazillen im Urin zu beseitigen, das zeigen die drei anderen Patienten, bei denen es ohne jeden Erfolg angewandt worden ist.

4. Methylenblau.

Das Methylenblau wurde im ganzen bei 14 Bazillenträgern angewandt, von denen acht Urin- und sechs Stuhlausscheider waren. Es wird ja diesem Farbstoff nachgesagt, dass er einerseits eine desinfizierende Wirkung auf die Harnorgane ausübe, andererseits auch in geringer Menge mit der Galle ausgeschieden werde, so dass er auch an dieser Stelle seine desinfizierende Wirkung entfalten kann. Reagenzglasversuche mit Typhusbazillen haben freilich gezeigt, dass die Desinfektionskraft des Methylenblau diesem Krankheitserreger gegenüber keine sehr beträchtliche ist. Wenden wir uns zunächst zur Besprechung der Heilversuche mit diesem Mittel bei Urinausscheidern. Die üblichen bakteriologischen und therapeutischen Daten dieser acht Patienten sind auf der Tabelle XIX zusammengestellt. Bei fünf von diesen Urinausscheidern, die vor der Behandlung dauernd Bazillen abgaben und alle an katarrhalischen Erscheinungen im Gebiete der ableitenden Harnwege litten, ist die Bazillenausschei-



III. 4. Methylenblau. Urinausscheider.

Tabelle XIX.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung: Art der Ausscheidung	Bakteriologische Beobachtung: Dauer der Beobachtung	Behandlung: Beginn nach dem Typhus	Behandlung: Dauer	Behandlung: Menge	Behandlung: Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 1. H. A. (siehe auch Tab. XX)	Dauernd Bazillen vor der Behandlung	7. III.—13. VII.	15. Woche	1. IV.—7. IV. 10. IV.—16. IV. 19. IV.—25. IV. 1. VI.—20. VI. 21. VI.—30. VI.	3 × 0,1 3 × 0,2 3 × 0,2 3 × 0,2 4 × 0,2	1 Woche 0,3 p. die 1 „ 0,6 „ 1 „ 0,6 „ 3 Wochen 0,6 „ 10 Tage 0,8 „ 2 Mon. 0,3—0,8 p.d.	Die Ausscheidung wird im Mai, wo Patient nicht behandelt wird, seltener, hört aber nie ganz auf.
2.	Pat. 6. K. B.	Dauernd Bazillen	21. II.—17. IV.	13. Woche	19. III.—25. III. 1. IV.—6. IV. 10. IV.—16. IV.	3 × 0,1 3 × 0,2 3 × 0,2	1 Woche 0,3 p. die 1 „ 0,6 „ 1 „ 0,6 „ 3 Wochen 0,3—0,6 p. die	Ausscheidung unbeeinflusst.
3.	Pat. 7. B. B.	Dauernd Bazillen	7. I.—3. IV.	24. Woche	19. III.—27. III.	3 × 0,1	1 Woche 0,3 p. die	Ausscheidung unbeeinflusst.
4.	Pat. 22. A. K.	Dauernd Bazillen	25. III.—7. IX.	16. Woche	10. IV.—16. IV. 19. IV.—25. IV. 26. IV.—8. V.	3 × 0,2 3 × 0,2 3 × 0,2	1 Woche 0,6 p. die 1 „ 0,6 „ 2 Wochen 0,6 „ 4 Wochen 0,6 p. die	Ausscheidung unbeeinflusst.
5.	Pat. 33. B. P. (siehe auch Tab. XXI)	Dauernd Bazillen	24. III.—10. XII.	12. Woche	wie 4, ferner: 1. VI.—10. VI. 11. VI.—30. VI.	3 × 0,2 3 × 0,2 4 × 0,2	4 Wochen 0,6 p. die 10 Tage 0,6 „ 3 Wochen 0,8 „ 2 Mon. 0,6—0,8 p.d.	Die Ausscheidung wird nach jeder Kur spärlicher, hört aber im Urin nie ganz auf und wird im Stuhl sogar häufiger.
6.	Pat. 49. R. St. (siehe auch Tab. XXII)	Vor der Behandlung dauernd Bazillen	11. I.—13. VII.	21. Woche	19. IV.—8. V. 1. VI.—10. VI. 11. VI.—20. VI.	3 × 0,2 3 × 0,2 4 × 0,2	3 Wochen 0,6 p. die 10 Tage 0,6 „ 10 „ 0,8 „ 6 Wochen 0,6—0,8 p. die	Während der ersten Kur nur noch vereinzelte Bazillen, während der darauffolgenden Pause noch einmal und während der 3 Wochen, nach der zweiten Kur keine Bazillen mehr.
7.	Pat. 19. E. G.	Dauernd Bazillen	21. III.—7. IX.	16. Woche	26. IV.—8. V.	3 × 0,2	2 Wochen 0,6 p. die	Ausscheidung unbeeinflusst.
8.	Pat. 40. H. Sch.	Dauernd Bazillen	14. IV.—13. VII.	12. Woche	26. IV.—8. V.	3 × 0,2	2 Wochen 0,6 p. die	Ausscheidung unbeeinflusst.



dung durch eine Darreichung von 0,3 bis 0,6 Methylenblau täglich 1—4 Wochen lang in keiner Weise beeinflusst worden. Diese Patienten sind als Nr. 2—4 und 7—8 auf der Tabelle XIX angeführt; die genaueren Daten sind dort angegeben. Eine ausführlichere Besprechung verdienen die drei übrigen Patienten (Nr. 1, 5 und 6), die lange bei uns beobachtet und deren bakteriologische Untersuchungsergebnisse auf den Tabellen XX—XXII angegeben sind.

Tabelle XX.

Pat. 1. H. A., 23 Jahre alt.
Erkrankt am 19. XII. 14.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
7. III. 15.	—	+		17. V. 15.	—	—	
16. „	—	+++		19. „	—	—	
20. „	—	++		21. „	—	+	
24. „	—	+		23. „	—	—	
26. „	—	+		25. „	—	—	
28. „	—	+++	*Methylen-*	27. „	+	+	
30. „	—	++	*blau.*	29. „	—	+++	*Methylen-blau.*
1. IV. 15.	—	+	*3 × 0,1*	31. „	—	—	
3. „	—	+		2. VI. 15.	—	—	*3 × 0,2*
5. „	—	+	*1.—7. IV.*	4. „	—	—	
7. „	—	++	↓	6. „	—	—	
9. „	—	+++		8 „	—	++	
11. „	—	+++	*3 × 0,2*	10. „	—	—	*1.—20. VI.*
13. „	—	+++	*10.—16. IV.*	12. „	—	+++	
15. „	—	+++	↓	14. „	—	—	
17. „	—	+++		16. „	—	++	
19. „	—	+++	*3 × 0,2*	18. „	—	—	
21. „	—	+		20. „	—	—	↓
23. „	—	+++	*19.—25. IV.*	22. „	—	+++	*4 × 0,2*
25. „	—	++	↓	24. „	—	—	
27. „	—	+		28. „	—	—	*21.—30. VI.*
29. „	—	+++		30. „	—	++	↓
1. V. 15.	—	+++		2. VII. 15.	—	—	
3. „	—	+		4. „	—	—	
5. „	—	—		6. „	—	—	
7. „	—	—		10. „	—	+++	
9. „	—	+		12. „	—	—	
11. „	—	—		13. „	entlassen als Dauerausscheider.		
13. „	—	—					
15. „	—	—					

Tabelle XXI.

Pat. 33. B. P., 33 Jahre alt.
Erkrankt am 21. I. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
24. III. 15.	—	+					*Autovakzine intramuskulär.*
30. „	—	++		30. VI. 15.	—	—	← *1,0*
2. IV. 15.	++	++		2. VII. 15.	—	—	
6. „	—	+++	*Methylenblau.*	6. „	—	+++	
9. „	—	++		8. „	—	—	← *1,5*
11. „	—	++	*3 × 0,2*	10. „	—	++	
13. „	—	++	*10.—16. IV.* ↓	12. „	++	—	
15. „	—	+++		14. „	++	—	
17. „	—	+++		16. „	++	—	← *2,0*
19. „	—	—		18. „	++	—	
21. „	—	+++		20. „	—	—	
23. „	—	++		22. „	—	—	
25. „	—	—		24. „	—	—	
27. „	—	—		26. „	—	—	
29. „	—	+	*19. IV.—8. V.* ↓	28. „	++	—	
1. V. 15.	—	—		30. „	—	++	
3. „	++	+		1. VIII. 15.	—	—	
5. „	—	+		3. „	—	—	
7. „	+	++		7. „	++	—	
9. „	—	—		9. „	++	++	
11. „	—	—		11. „	—	—	
3. „	—	+		13. „	++	—	
15. „	—	—		15. „	—	++	
17. „	—	++		18. „	+	—	
19. „	—	—		31. „	+	—	
21. „	—	++		4. IX. 15.	—	—	
23. „	—	—		7. „	entlassen als Dauerausscheider.		
25. „	—	—		[10. „	—	—	
27. „	—	++		17. „	—	—	
29. „	+++	++		20. „	+	—	
31. „	+	++		1. X. 15.	—	—	
2. VI. 15.	—	—		14. „	—	—	
4. „	—	+++	*1.—10. VI.* ↓	2. XI. 15.	—	+	
6. „	++	—		19. „	—	—	
8. „	++	++		27. „	—	—	
10. „	+	+		2. XII. 15.	—	—	
12. „	++	+++	*4 × 0,2*	10. „	+	—	
14. „	—	++			bleibt positiv.		
16. „	—	—		4. VIII. 16.	als d. u. entlassen.]		
18. „	++	+++					
20. „	—	—	*11.—30. VI.* ↓				
22. „	—	+++					
24. „	—	+++					
26. „	—	—					
28. „	+++	—					
30. „	—	—					

Der Patient 1 (Tabelle XIX, Nr. 1 und Tabelle XX) schied vor der Behandlung Typhusbazillen im Urin dauernd, aber in wechselnder Menge aus. Die Behandlung begann in der 15. Woche nach dem Anfang seines Typhus. Während einer dreiwöchentlichen Behandlung mit Methylenblau, zunächst 3 mal 0,1, dann 3 mal 0,2 wurde die Bazillenausscheidung stärker als vorher. Acht Tage nach Beendigung dieser ersten Kur aber fanden sich mehrere Wochen hindurch nur noch selten und spärlich Typhusbazillen im Urin. Eine zweite Methylenblaukur, während der 20 Tage 3 mal 0,2 und 10 Tage 4 mal 0,2 täglich gegeben wurden, übte keinen Einfluss mehr auf die Bazillenausscheidung aus. Jede zweite bis fünfte bakteriologische Untersuchung fand wieder reichlich Typhusbazillen im Urin, und so wurde der Patient zwei Wochen später als Dauerausscheider entlassen. Von einer Wirkung des Methylenblau kann man hier wohl kaum sprechen, da die Bazillenausscheidung erst eine Woche nach der ersten Kur spärlicher wurde und auch die zweite Kur sie nicht dauernd beseitigen konnte.

Der Patient 33 (Tabelle XIX, Nr. 5 und Tabelle XXI) zeigte gleichfalls zuerst regelmässig in seinem Urin meist reichliche Mengen von Typhusbazillen. Während einer vierwöchentlichen Behandlung mit 3 mal 0,2 Methylenblau täglich nahm die Bazillenmenge wesentlich ab, auch fielen verschiedene Untersuchungen überhaupt negativ aus, wie es die Tabelle XXI in übersichtlicher Weise zeigt. Als drei Wochen später die Typhusbazillen im Urin allmählich wieder reichlicher auftraten, gleichzeitig aber auch im Stuhl mehrere Untersuchungen positiv ausfielen, wurde der Patient von neuem einen Monat lang mit 3—4 mal 0,2 Methylenblau täglich behandelt. In der ersten Zeit während der Kur traten sowohl im Urin als auch im Stuhl die Bazillen reichlicher auf, am Ende der Kur fielen aber in beiden Ausscheidungen je fünf Untersuchungen negativ aus. An diese Behandlung schlossen sich drei Autovakzineinjektionen an, und der Patient entwickelte sich allmählich mehr zum Stuhlausscheider, wie wir bereits oben näher erörtert haben. Von einem Erfolg dieser so langen Methylenblaubehandlung kann man auch hier nicht sprechen, höchstens trat während jeder Kur eine leichte Verringerung der Bazillenmenge ein.

Der dritte der Patienten, Nr. 49 (Tabelle XIX, Nr. 6 und Tabelle XXII) zeigte vor der Behandlung meist Reinkulturen von Typhusbazillen im Urin, bisweilen mit kürzeren bazillenfreien Pausen; auch in seinem Stuhl fanden sich gelegentlich Typhusbazillen. Als Grundlage der Urinausscheidung kam hauptsächlich wohl eine Pyelitis mit gelegentlichen hohen Fiebersteigerungen in



Betracht. Der Patient wurde dann in der 21. Woche nach dem Beginn seines Typhus mit 3 mal 0,2 Methylenblau täglich behandelt. Die Kur kann insofern als erfolgreich betrachtet werden, als nur noch am dritten Behandlungstage und dann nach einer Pause mit sieben negativen Untersuchungen am letzten Tage der Kur sich noch Typhusbazillen, freilich in Reinkultur, im Urin des Patienten nach-

Tabelle XXII.

Pat. 49. R. St., 27 Jahre alt.
Erkrankt am 26. XI. 14.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
11. I. 15.	—	—		10. V. 15.	—	—	
21. „	—	—		12. „	—	—	
3. II. 15.	—	+		14. „	—	—	
8. „	—	+		16. „	—	—	
10. „	+	—		18. „	—	—	
14. „	+	—		20. „	—	—	
17. „	—	+++		22. „	—	—	
21. „	—	++		24. „	—	—	
24. „	+++	—		26. „	—	+++	
2. III. 15.	—	++		28. „	—	—	
7. „	—	—		30. „	—	—	
11. „	—	+++		3. VI. 15.	—	—	3 × 0,2
13. „	—	+++		5. „	—	—	*1.—10. VI.*
26. „	—	—		9. „	—	—	↓
29. „	—	—		11. „	—	—	*4 × 0,2*
2. IV. 15.	—	—		13. „	—	—	
6. „	—	+++		15. „	—	—	*11.—20. VI.*
8. „	—	+++		17. „	—	—	
10. „	+	+++		19. „	—	—	↓
12. „	—	+++		21. „	—	—	
14. „	—	+++		23. „	—	—	
16. „	+	+++	*Methylen-*	27. „	—	—	
18. „	—	—	*blau.*	29. „	—	—	
20. „	—	—	*3 × 0,2*	1. VII. 15.	—	—	
22. „	—	+++		3. „	—	—	
24. „	—	—		5. „	—	—	
26. „	—	—		7. „	—	—	
28. „	—	—	*19. IV.—8. V.*	9. „	—	—	
30. „	—	—		11. „	—	—	
2. V. 15.	—	—		13. „	—	—	
4. „	+	—		entlassen als Dauerausscheider.			
6. „	—	—					
„	—	+++	↓				

Tabelle XXIII.

III. 4. Methylenblau. Stuhlausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	
1.	Pat. 54. C. D.	Dauernd Paratyphusbazillen im Stuhl, gelegentlich auch Typhusbazillen	6. III.—4. IX.	20. Woche	19. III.—26. III. 1. IV.— 6. IV. 10. IV.—16. IV.	3×0,1 3×0,2 3×0,2	1 Woche 0,3 p. die 1 „ 0,6 „ 1 „ 0,6 „ 3 Wochen 0,3—0.6 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.
2.	Pat. 36. C. R.	Fast stets Typhusbazillen	1. I.—2. IV.	20. Woche	19. III.—26. III.	3×0,1	1 Woche 0,3 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.
3.	Pat. 48. K. St.	Fast stets Typhusbazillen	24. II.—4. IX.	20. Woche	1. IV.— 7. IV. 10. IV.—16. IV. 19. IV.— 8. V.	3×0,1 3×0,2 3×0,2	1 Woche 0,3 p. die 1 „ 0,6 p. die 3 Wochen 0,6 p. die 5 Woch. 0,3—0,6 p. d.	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.
4.	Pat. 41. W. Sch.	Dauernd Typhusbazillen	20. III.—22. X.	24. Woche	19. IV.—8. V.	3×0,2	3 Wochen 0,6 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.
5	Pat. 55. F. G.	Von Zeit zu Zeit Paratyphusbazillen	11. IV.—28. VIII.	16. Woche	26. IV.—8. V.	3×0,2	2 Wochen 0,6 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.
6.	Pat. 57. Ch. W.	Scheidet, ohne vorher krank gewesen zu sein, von Zeit zu Zeit Paratyphusbazillen aus	11. V.—12. VII.	—	10. VI.—30. VI.	3×0,2	3 Wochen 0,6 p. die	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.

weisen liessen. Als sich dann nach weiteren acht negativen bakteriologischen Befunden nach 18 Tagen noch einmal wieder Typhusbazillen in seinem Urin fanden, wurde der Patient von neuem drei Wochen lang mit 3—4 mal 0,2 Methylenblau behandelt. Bazillen waren nun nicht mehr nachweisbar; auch im Stuhl hatten sich schon seit der ersten Kur keine Bazillen mehr gefunden. Nach 20 negativen Untersuchungen wurde der Patient zwar von uns als Dauerausscheider entlassen, weil er so lange Bazillen ausgeschieden hatte, kann aber wohl praktisch als geheilt betrachtet werden. Weitere Nachrichten über diesen Patienten habe ich leider nicht erhalten können. Man kann bei ihm mit grosser Wahrscheinlichkeit die Behandlung mit Methylenblau als erfolgreich bezeichnen.

Weiterhin wurden auch sechs Stuhlausscheider mit Methylenblau behandelt, drei von diesen waren Typhusbazillenträger mit fast dauernden positiven Befunden, zwei Paratyphus B-Bazillenträger, bei denen sich von Zeit zu Zeit Bazillen im Stuhl fanden, und einer gab dauernd in reichlicher Menge Paratyphus B-Bazillen ab, gelegentlich daneben auch Typhusbazillen (es ist dies der bereits auf Tabelle II, Nr. 11 erwähnte Patient 54). Die näheren Einzelheiten über die bakteriologischen Verhältnisse und die Art und Dauer der Behandlung zeigt die Tabelle XXIII. Die Patienten wurden im ganzen 1—5 Wochen mit 0,3 bis 0,6 Methylenblau täglich behandelt, die Bazillenausscheidung wurde jedoch dadurch bei keinem Patienten in irgend einer Weise beeinflusst.

Das Ergebnis der Methylenblaubehandlung möchte ich folgendermassen zusammenfassen: Bei Stuhlausscheidern haben wir keine Beeinflussung der Bazillenausscheidung beobachten können; vielleicht war hier die Behandlungsdauer eine zu kurze. Bei fünf Urinausscheidern, die gleichfalls nur bis höchstens vier Wochen mit Methylenblau behandelt worden waren, liess sich gleichfalls eine Wirkung nicht feststellen. Bei drei weiteren Urinausscheidern aber, welche 6—8 Wochen lang mit bis zu 0,8 Methylenblau behandelt worden waren, konnten wir bei einem Patienten eine Verringerung während, bei einem zweiten nach der Behandlung beobachten, während ein dritter Patient sogar geheilt wurde. Immerhin stehen aber doch auch hier einem einzigen dauernden Erfolg 13 Misserfolge gegenüber.

Tabelle XXIV.

IV. 1. Kohle mit Jodtinktur. Stuhlausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtdauer	
1.	Pat. 9. Th. E.	Von Zeit zu Zeit Bazillen	31. III.—4. VI.	11. Woche	19. IV.—6. V.	3 × 1 Teel. Kohle in Wasser mit 10 Tr. Jodt.	$2^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst
2.	Pat. 27. H. L.	Dauernd	27. III.—4. IX.	19. Woche	19. IV.—6. V.	wie oben	$2^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst
3.	Pat. 28. J. L.	Dauernd	26. III.—22. X.	9. Woche 16. Woche	19. IV.—6. V. 1. VI.—14. VI.	wie oben	$2^1/_2$ Wochen 2 „ $4^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst
4.	Pat. 45. H. Sch. (siehe auch Tab. III.)	Dauernd	24. III.—11. VII.	13. Woche	19. IV.—6. V.	wie oben	$2^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst, hört aber 14 Tage nach der Behandlung plötzlich auf
5.	Pat. 46. H. Sch.	Von Zeit zu Zeit Bazillen	27. III.—4. VI.	19. Woche	19. IV.—6. V.	wie oben	$2^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst
6.	Pat. 13. W. F.	Dauernd	11. IV.—12. VII.	15. Woche	26. IV.—6. V.	wie oben	$1^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unbeeinflusst.



IV. Tierkohle mit Desinfizientien.

1. Kohle mit Jodtinktur.

Mit Tierkohle, zusammen mit einem Desinfektionsmittel, zunächst der Jodtinktur, wurden bei uns im ganzen sechs Stuhlausscheider behandelt. Die üblichen bakteriologischen und therapeutischen Daten sind auf der Tabelle XXIV zusammengestellt. Es handelt sich danach in allen Fällen um Dauerausscheider, von denen vier regelmässig, die beiden anderen von Zeit zu Zeit Bazillen ausscheiden. Das Mittel wurde in der Weise verabreicht, dass ein Löffel Tierkohle in einem Glas Wasser verrührt wurde, dem dann 10 Tropfen Jodtinktur hinzugesetzt wurden. Die Behandlung erstreckte sich über $1^1/_2$ bis $4^1/_2$ Wochen, ein deutlicher Erfolg liess sich in keinem der Fälle feststellen. Bei fünf Patienten wurde die Bazillenausscheidung in keiner Weise beeinflusst, bei dem sechsten Patienten, dessen bakteriologische Befunde bereits auf der Tabelle III zusammengestellt sind, blieb während der Behandlung die Bazillenausscheidung vollkommen die gleiche, hörte aber 14 Tage später plötzlich auf. Es ist kaum möglich, diese Wirkung als einen Erfolg der angewandten Behandlung hinzustellen, sondern man muss hier wohl mit Sicherheit ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung annehmen. Die Heilversuche mit Kohle und Jodtinktur sind demnach bei uns ohne jeden Erfolg gewesen.

2. Kohle mit Thymol.

In Verbindung mit Thymol, welches in Geloduratkapseln zu 0,6 gegeben wurde, wurde Kohle bei sechs weiteren Stuhlausscheidern angewandt. Die Ergebnisse der bakteriologischen Beobachtung und der Behandlung dieser Patienten sind auf der Tabelle XXV zusammengestellt. Die dort als Nr. 3–6 aufgeführten Patienten waren Dauerausscheider (Nr. 4 war Paratyphus B-Bazillenträger), die schon längere Zeit bei uns in Beobachtung standen. Der Patient 44 (Nr. 5 der Tabelle) konnte anfangs die Kohle nicht vertragen, und erhielt deshalb zuerst nur Thymol. Der Patient Nr. 6 erhielt das Thymol-Kohle-Präparat Thybon. Die Behandlung erstreckte sich bei diesen vier Patienten über 2–$6^1/_2$ Wochen; die Bazillenausscheidung wurde dadurch in keiner Weise beeinflusst. Die beiden übrigen mit Thymolkohle behandelten Patienten verdienen eine besondere Besprechung. Ihre bakteriologischen Befunde sind deshalb auch auf den beiden Tabellen XXVI und XXVII ausführlich mitgeteilt.



Tabelle XXV.

IV. 2. Kohle mit Thymol. Stuhlausscheider.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung		Behandlung				Erfolg
		Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtdauer	
1.	Pat. 20. F. K. (siehe auch Tab. XXVI)	Vor der Behandlung dauernd Bazillen	7. IV.—12. VII.	8. Woche	26. IV.—1. V. 4. V.—17. V. 1. VI.—20. VI.	4× tgl. 1 Teel. Kohle in Wasser. danach 1 Geloduratkapsel mit Thymol 0,6	1 Woche 2 Wochen 3 „ 6 Wochen	Anfang Mai finden sich nur selten noch Bazillen, von Anfang Juni ab hört die Ausscheidung auf, nur am 10. Juni finden sich noch einmal Bazillen
2.	Pat. 3. F. B. (siehe auch) Tab. XXVII)	Von Zeit zu Zeit Bazillen	24. III.—4. VI.	13. Woche	4. V.—17. V.	wie oben	2 Wochen	Am 14. Mai noch Bazillen, sonst negativ. Patient wird dann abtransportiert
3.	Pat. 34. F. P.	Dauernd	5. III.—11. VII.	32. Woche	4. V.—17. V.	wie oben	2 Wochen	Bazillenausscheidung unverändert
4.	Pat. 54. C. D.	Dauernd Paratyphusbazillen	6. III.—5. IX.	26. Woche	4. V.—17. V.	wie oben	2 Wochen	Bazillenausscheidung unverändert
5	Pat. 44. O. Sch.	Dauernd	30. III.—4. IX.	22. Woche	4. V.—17. V. 1. VI.—10. VI. 11. VI.—30. VI.	nur 4 × tgl. 1 Kaps. Thymol 0,6 3× tgl. 1 Teel. Kohle + Thymol 0,6	2 Wochen $1^1/_2$ „ 3 „ $6^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unverändert
6.	Pat. 27. H. L.	Dauernd	27. III.—4. IX.	31. Woche	10. VII.—16. VII. 17. VII.—10. VIII.	3× 1 Kaps. Thybon 3× 2 Kaps. Thybon	1 Woche $3^1/_2$ Wochen $4^1/_2$ Wochen	Bazillenausscheidung unverändert.

Der Patient 26 (Tabelle XXV, Nr. 1 und Tabelle XXVI) schied vor der Behandlung regelmässig Typhusbazillen in wechselnder Menge in seinem Stuhl aus. Während einer dreiwöchentlichen Kur mit 4 mal täglich einem Teelöffel Kohle in Wasser und danach einer Geloduratkapsel mit Thymol 0,6 wurde die Bazillenausscheidung viel seltener; nur noch einmal zwei Tage nach Beendigung der Behandlung fanden sich reichlich Typhusbazillen im Stuhl. Während einer zweiten dreiwöchentlichen Kur fanden sich nur bei der ersten Untersuchung noch Typhusbazillen im Stuhl, dann fielen 17 Untersuchungen hintereinander negativ aus, dann fanden sich aber wieder einmal Typhusbazillen in seinem Stuhl. Der Patient wurde bald danach als Dauerausscheider entlassen. Von einem dauernden Erfolge der angewandten Therapie kann man also hier nicht sprechen, jedoch scheint es, als ob die Bazillenausscheidung doch dadurch wesentlich vermindert worden ist.

Tabelle XXVI.

Pat. 26. F. K., 28 Jahre alt.
Erkrankt am 26. II. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin
7. IV. 15.	—	—		31. V. 15.	—	—
11. „	—	—		2. VI. 15.	++	—
15. „	+	—		4. „	—	—
21. „	++	—	*Kohle*	6. „	—	—
23. „	+++	—	*4× 1 Teel.*	8. „	—	—
25. „	++	—	*+ Thymol*	10. „	—	—
27. „	+++	—	*4× 0,6*	12. „	—	—
29. „	++	—	*26. IV.—1. V.*	14. „	—	—
1. V. 15.	+	—	↓	16. „	—	—
3. „	++	—		18. „	—	—
5. „	++	—		20. „	—	—
7. „	—	—		22. „	—	—
9. „	—	—		24. „	—	—
11. „	++	—	*4.—17 V.*	26. „	—	—
13. „	—	—		28. „	—	—
15. „	—	—		30. „	—	—
17. „	—	—	↓	2. VII. 15.	—	—
19. „	+++	—		4. „	—	—
21. „	—	—		6. „	—	—
23. „	—	—		10. „	—	—
25. „	—	—		12. „	—	—
27. „	—	—		13. „	entlassen als Dauerausscheider.	
29. „	—	—				

Tabelle XXVII.

Pat. 3. F. B., 22 Jahre alt.
Erkrankt am 6. II. 15.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin	
24. III. 15.	—	—		27. V. 15.	—	—	
1. IV. 15.	+	—		29. ,,	—	—	
11. ,,	—	—		31. ,,	—	—	
16. ,,	—	—		2. VI. 15.	—	—	
18. ,,	—	—		4. ,,	—	—	
20. ,,	—	—		5. ,,	entlassen als Dauerausscheider.		
22. ,,	—	—		[8. ,,	—	—	
24. ,,	—	—		11. ,,	—	—	
26. ,,	—	—		15. ,,	—	—	
28. ,,	—	—	*Kohle, 4×1 Teel. + Thymol, 4×0,6*	15. VII. 15.	—	—	
30. ,,	+++	—		20. ,,	geheilt entlassen.]		
2. V. 15.	+++	—					
6. ,,	—	—					
8. ,,	—	—					
10. ,,	—	—					
14. ,,	+	—					
16. ,,	—	—	↓				

Der Patient 3 (Tabelle XXV, Nr. 2 und Tabelle XXVII) zeigte vor der Behandlung unter 12 bakteriologischen Untersuchungen nur drei positive Bazillenbefunde in seinem Stuhl. Während einer zweiwöchentlichen Behandlung mit Thymolkohle fanden sich noch einmal in seinem Stuhl Bazillen, und dann wurde der Patient zwei Monate später nach neun weiteren negativen bakteriologischen Untersuchungen als geheilt entlassen. Hier s c h e i n t also eine Heilung des Patienten durch die Behandlung mit Thymolkohle vorzuliegen, jedoch muss man bedenken, dass bei diesem Patienten erstens die Bazillenausscheidung schon vor der Behandlung eine recht seltene war, und zweitens zu Beginn der Behandlung der Ausbruch des Typhus bei dem Patienten erst 13 Wochen zurücklag. Schon mehrfach habe ich ja betont, dass bis zur 20. Woche nach Anfang des Typhus ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung noch relativ häufig vorkommt.

D a s E r g e b n i s d e r B e h a n d l u n g m i t T h y m o l k o h l e lässt sich in folgender Weise zusammenfassen: B e i v i e r D a u e r - a u s s c h e i d e r n i n d e r 22. b i s 32. W o c h e n a c h B e g i n n i h r e s T y p h u s v e r s a g t e d a s M i t t e l v o l l k o m m e n. Da-

gegen trat bei zwei weiteren Fällen, bei denen der Anfang des Typhus erst 8—13 Wochen zurücklag, in dem einen Falle eine deutliche Verminderung, in dem anderen sogar eine völlige Beseitigung der Typhusbazillen ein. Bei diesen beiden Fällen liegt aber doch wahrscheinlich wohl ein spontanes Aufhören vor.

V. Hefe- und ähnliche Präparate.

1. Nährhefe.

Die vom Institut für das Gärungsgewerbe hergestellte Nährhefe wurde nach den von dem genannten Institut herausgegebenen Kochrezepten als Zusatz zu allen Speisen zur Heilung der Bazillenausscheidung versucht. Es wurden im ganzen neun Stuhl- und ein Urinausscheider, die alle schon sehr lange bei uns beobachtet waren und bei fast jeder Untersuchung Bazillen in reichlicher Menge zeigten, vier Wochen lang auf diese Weise ernährt. Da bei keinem der Patienten sich eine Einwirkung auf die Bazillenausscheidung feststellen liess, so habe ich darauf verzichtet, diese Patienten in einer besonderen Tabelle zusammenzustellen.

2. Zymin.

Das sterile Dauerhefepräparat Zymin soll eine starke bakterizide Wirkung besitzen und wird deshalb bei infektiösen Darmkatarrhen empfohlen. Ich habe das Mittel bei zwei Patienten versucht. Der erste von diesen, der Patient 41 (Tabelle XXVIII, Nr. 1) gab vor der Behandlung dauernd Typhusbazillen in Reinkulturen in seinem Stuhl ab und wurde einen Monat lang mit 3 mal täglich einem Teelöffel Zymin behandelt. Die Bazillenausscheidung nahm während dieser Kur etwas ab, war aber zwei Monate später wieder in reichlichster Menge vorhanden. Der zweite Patient (Tabelle XXVIII, Nr. 2 und Tabelle XXIX) gab vor der Behandlung meist Paratyphus B-Bazillen in seinem Stuhl ab. Die Behandlung begann freilich schon in der achten Woche nach Beginn seiner Erkrankung. Der Patient erhielt 10 Tage lang 3 mal einen Teelöffel Zymin. Während der Behandlung fanden sich noch einmal im Stuhl des Patienten Paratyphus B-Bazillen, dann konnte er nach 18 negativen Untersuchungen als geheilt entlassen werden.



Tabelle XXVIII.

V. 2. Zymin.

Nr.	Name	Bakteriologische Beobachtung: Art der Ausscheidung	Bakteriologische Beobachtung: Dauer der Beobachtung	Behandlung: Beginn nach dem Typhus	Behandlung: Dauer	Behandlung: Menge	Behandlung: Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 41. W. Sch.	Dauernd Typhusbazillen im Stuhl	20. III.—22. X.	36. Woche	10. VII.—10. VIII.	3×1 Teel.	In einem Monat etwa 600 g	Die Ausscheidung nimmt während der Behandlung vorübergehend etwas ab
2.	Pat. 59. H. N. (s. auch T. XIX)	Meist Paratyphus B-Bazillen im Stuhl	21. V.—1. VIII.	8. Woche	11. VI.—21. VI.	3×1 Teel.	In 10 Tagen etwa 200 g	Nur noch am 16. VI. Bazillen, die übrigen 20 Untersuchungen negativ. Patient wird als bazillenfrei entlassen

V. 3. Levurinose.

Nr.	Name	Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 38. Th. R.	Von Zeit zu Zeit Typhusbazillen im Stuhl	21. V.—12. VII.	23. Woche	10. VI.—20. VI.	3×1 Teel.	In 10 Tagen etwa 200 g	Bazillenausscheidung unverändert

V. 4. Furunkulin.

Nr.	Name	Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 50. A. St.	Von Zeit zu Zeit Bazillen im Stuhl mit sehr grossen Pausen	25. V.—10. X.	13. Woche 22. „	10. VI.—20. VI. 11. VIII.—22. VIII.	3×1 Teel. „	In 2×10 Tagen etwa 200 g	Bazillenausscheidung unverändert

V. 5. Joghurt.

Nr.	Name	Art der Ausscheidung	Dauer der Beobachtung	Beginn nach dem Typhus	Dauer	Menge	Gesamtmenge	Erfolg
1.	Pat. 34. F. P.	Dauernd im Stuhl Bazillen	5. III.—11. VII.	26. Woche	10. IV.—30. IV.	3×2 Tabl.	In 20 Tagen 120 Tabl.	Bazillenausscheidung unverändert
2.	Pat. 44. O. Sch.	Dauernd im Stuhl Bazillen	30. III.—4. IX.	18. Woche	10. IV.—30. IV.	3×2 Tabl.	In 20 Tagen 120 Tabl.	Bazillenausscheidung unverändert

Tabelle XXIX.

Pat 59. H. N., 23 Jahre alt.
Erkrankt am 14. IV. 15.

Paratyphus B.

Datum	Stuhl	Urin		Datum	Stuhl	Urin
21. V. 15.	+	—		30. VI. 15.	—	—
29. „	—	—		2. VII. 15.	—	—
31. „	++	—		6. „	—	—
2. VI. 15.	+++	—		10. „	—	—
4. „	+	—		12. „	—	—
6. „	+	—		14. „	—	—
10. „	—	—	*Zymin*	16. „	—	—
12. „	—	—	*3×1 Teel.*	18. „	—	—
14. „	—	—		21. „	—	—
16. „	++	—	*11.—21. VI.*	23. „	—	—
18. „	—	—		25. „	—	—
20. „	—	—	↓	29. „	—	—
22. „	—	—		1. VIII. 15.	—	—
26. „	—	—				
28. „	—	—			Geheilt entlassen.	

3. Levurinose.

Das von der Firma J. Blaes in den Handel gebrachte Hefepräparat Levurinose wurde von uns bei einem Patienten zur Heilung der Bazillenausscheidung versucht. Der Patient ist auf der Tabelle XXVIII mit aufgeführt. Nach 10tägiger Behandlung mit dem genannten Mittel trat keine Beeinflussung der Bazillenausscheidung auf.

4. Furunkulin.

Das Furunkulin, gleichfalls ein Hefepräparat, wurde bei einem Bazillenträger in Form von zwei Kuren à 10 Tage angewandt. Auch bei dieser Behandlung blieb die Bazillenausscheidung unbeeinflusst. Die näheren Daten dieses Patienten sind auf der Tabelle XXVIII angegeben.

5. Yoghurt.

Die Yoghurtbakterien sollen die Fähigkeit besitzen, in unseren Verdauungsorganen fortleben zu können und daselbst die schädlichen Darmparasiten zu verdrängen. Ich habe die von E. Klebs in den

Handel gebrachten Tabletten bei zwei chronischen Stuhlausscheidern 20 Tage hindurch gegeben, ohne dass dadurch die Bazillenausscheidung beeinflusst wurde. Auch diese beiden Patienten sind auf der Tabelle XXVIII mit aufgeführt.

Zusammenfassend lässt sich über die hier nur kurz besprochenen Präparate folgendes sagen:

Bei Yoghurt haben wir keine Wirkung gesehen; von den vier Hefepräparaten zeigte nur vielleicht das Zymin einen Einfluss auf die Bazillenausscheidung. Der eine durch dieses Mittel geheilte Patient befand sich jedoch erst in der achten Woche nach Beginn seines Paratyphus B, demnach muss man bei ihm wohl eher ein spontanes Aufhören annehmen.

Tabelle XXX.

Ergebnisse der Heilversuche.

	Zahl der Behandelten	Ergebnisse			
		Während der Behandlung Geheilte	Nach der Behandlung Geheilt (verspätet)	Bazillen vermindert bei	Bazillenausscheidung unbeeinflusst bei
1. Autovakzine	18	1	1	4	12
2. Neo-Salvarsan	1	—	—	—	1
3. Kollargol	2	—	—	—	2
4. Natr. salicylic.	6	1	2	—	3
5. Urotropin	10	1	—	1	8
6. Helmitol	4	1	—	—	3
7. Saliformin	5	2	—	—	3
8. Methylenblau	14	1	—	1	12
9. Kohle mit Jodtinktur	6	—	1	—	5
10. Kohle mit Thymol	6	1	—	1	4
11. Nährhefe	10	—	—	—	10
12. Zymin	2	1	—	1	—
13. Levurinose	1	—	—	—	1
14. Furunkulin	1	—	—	—	1
15. Yoghurt	2	—	—	—	2
Zusammen	88	9	4	8	67

Zusammenfassung.

Die Erfolge unserer Heilversuche bei Bazillenträgern sind nicht gerade als glänzend zu bezeichnen. Ich habe sie noch einmal, überall mit Angabe der Zahl der Patienten, auf der Tabelle XXX zusammengestellt. An Ergebnissen der Behandlung habe ich vier Arten unterschieden. In der ersten Reihe ist die Zahl derjenigen Patienten aufgeführt, die während der Behandlung von den Bazillen dauernd befreit worden sind. Bei einer Gesamtzahl von behandelten Patienten von 88 fallen in diese Rubrik nur neun Patienten; kein Mittel wird dabei besonders bevorzugt, sondern die Erfolge verteilen sich etwa in der gleichen Weise auf alle angewandten Mittel. Diese Erfolge muss man, wie ich oben mehrfach betont habe, mit grosser Vorsicht aufnehmen, weil es sich ja zum mindesten bei einigen von diesen Fällen um ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung handeln kann, zumal bei den meisten von den geheilten Patienten der Beginn ihres Typhus erst 10 bis 20 Wochen zurücklag. Es befand sich nämlich von diesen Geheilten ein Patient erst in der achten Woche, je einer in der 12., 13. und 15., zwei in der 18. und je einer in der 21. und 29. Woche, als mit der Behandlung begonnen wurde. Die Frage, ob nun wirklich hier ein Erfolg der angewandten Therapie vorliegt, oder ob die Bazillenausscheidung spontan aufgehört hat, lässt sich natürlich überhaupt nicht lösen; immerhin sind doch bei fast allen Mitteln Heilungen zu verzeichnen; wie diese im einzelnen zu verwerten sind, habe ich oben genau auseinandergesetzt.

Auf der Tabelle XXX habe ich weiterhin noch diejenigen Fälle angegeben, bei denen erst eine Zeitlang nach der Behandlung die Bazillenausscheidung plötzlich aufhört. In dieser Abteilung sind vier Fälle aufgeführt. Bei diesen Fällen kann man sicher nicht von einer Wirkung des angewandten Mittels sprechen, sondern muss wohl eher ein spontanes Aufhören annehmen. Wenn man diese Zahl mit der der geheilten vergleicht, so ergibt sich, dass man wohl doch nur einen Teil der Fälle von Heilung auf ein spontanes Aufhören zurückführen darf.

In der dritten Reihe habe ich die interessanten Befunde notiert, wo während der Behandlung eine dauernde oder vorübergehende Verminderung der Zahl der Bazillen zu beobachten war. Gewiss kommen ja Schwankungen dieser Art bei unbehandelten Bazillenträgern auch vor, wie ja aus mehreren der dieser Arbeit beigegebenen Tabellen deutlich hervorgeht, aber diese Verminderung ist doch bei einzelnen Patienten so auffallend, dass man sich der Meinung nicht



verschliessen kann, dass diese durch das angewandte Heilmittel hervorgerufen ist.

In der letzten Reihe der Tabelle XXX ist die grosse Zahl derjenigen Patienten angeführt, bei denen die Bazillenausscheidung in keiner Weise durch das angewandte Mittel beeinflusst wurde. Diese Zahl ist ja nun leider recht beträchtlich: Bei 67 von 88 behandelten Bazillenträgern hatte die Behandlung nicht den geringsten Erfolg.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Behandlung der Bazillenträger in den meisten Fällen keinen Erfolg gehabt hat, dass aber doch immerhin bei fast jedem der angewandten Mittel in einzelnen Fällen eine Wirkung beobachtet werden konnte; bei einer Reihe von diesen Fällen muss jedoch an ein spontanes Aufhören der Bazillenausscheidung gedacht werden.

Zur Klinik und Pathogenese der Paratyphus B-Infektion[1]).

Von

Dr. Richard Stephan,

Assistent der med. Universitätsklinik in Leipzig.

Mit 5 Kurven im Text.

Die epidemiologische und klinische Bedeutung der Infektionen mit Paratyphus B-Bazillen — der Paratyphus schlechthin — hat auch nach den grundlegenden Arbeiten Schottmüllers und den zahlreichen Untersuchungen von Autoren, die dessen Befunde ergänzten und erweiterten (Rolly, Kayser, Hübener u. a.), nicht einen Umfang angenommen, die etwa mit der des Typhus abdominalis zu vergleichen wäre. Ich denke dabei weniger an die zahlenmässigen bakteriologischen Belege und Untersuchungsergebnisse der amtlichen Untersuchungsämter und bakteriologisch arbeitenden Kliniken, als vielmehr an die Tatsache, dass auch in Fachkreisen selbst die Kenntnis von dem Vorkommen und der Pathogenese des Paratyphus vielfach noch gar nicht vorhanden ist oder nur als bedeutungslose klinische Spielart des „echten" Typhus gilt. Dieser überraschende Umstand, der während der letzten Jahre immer wieder erhärtet wurde, mag verständlich erscheinen, wenn man sich nur an das bakteriologisch-epidemiologische Zahlenmaterial hält, das über das Vorkommen der Paratyphus-Infektionen in Deutschland vorliegt. Ich erwähne davon nur Kaysers Zusammenstellung, der unter 505 „typhösen" Erkrankungen lediglich 27 Paratyphus B-Fälle sah, und Klingers Befunde, der im Südwesten des Reiches auf 3560 Erkrankungen an Typhus abdominalis 307 Infektionen paratyphöser Natur an Hand amtlichen Materials herausrechnet. Berücksichtigt

[1]) Nach einem Vortrag. Angaben über Zahl der Fälle usf. können zur Zeit aus äusseren Gründen noch nicht gemacht werden. Einen grossen Teil der bakteriologischen Befunde verdanke ich der liebenswürdigen Unterstützung durch Herrn Oberstabsarzt Dr. Friedel-Schwelm.



man in diesen umfangreichen Statistiken die relative Seltenheit des Typhus abdominalis überhaupt, so müsste allerdings die Bedeutung des Paratyphus in der Nosologie eine sehr geringe sein. Gar nicht zu vereinen mit diesen auf klinischer Basis fussenden Ergebnissen sind nun aber die in ausserordentlichem Umfange besonders während der letztvergangenen Jahre erhobenen Untersuchungsbefunde der Bakteriologie. Es ist hier nicht der Ort, auf die noch offenen Streitfragen über die Stellung des Paratyphus B-Bazillus im System einzugehen, oder über die Möglichkeit der Gruppendifferenzierung nach der Pathogenität für einzelne Tierarten zu diskutieren. Alle weiteren Ausführungen und klinischen Erwägungen beschäftigen sich mit dem für den Menschen pathogenen Bacillus Paratyphi B, der durch sein biologisches, kulturelles und serologisches Verhalten eindeutig charakterisiert und abgegrenzt werden kann. Für ihn ist durch die mühevollen Forschungen von Uhlenhuth, Hübener, Friedel und anderen Autoren mit Sicherheit der Beweis erbracht, dass er als Saprophyt in der Tierwelt, insbesondere bei unseren Schlachttieren, ungemein verbreitet ist, dass er der gleichen Tierart gegenüber unter gewissen Verhältnissen hochpathogen werden kann, und dass im übrigen seine Verbreitung in der belebten und unbelebten Welt der des Typhusbazillus entspricht. Uhlenhuth und Hübener sprechen sogar, vorläufig noch als einzige, von einer Ubiquität des Paratyphus B-Bazillus.

Die Frage nach der relativen und absoluten Seltenheit der Paratyphus B-Infektion beim Menschen ist unter diesen Gesichtspunkten naheliegend; sie ist demgemäss auch häufig aufgeworfen worden. Man hat zum Teil die schwankende Virulenz der Bazillen, die geringe Empfänglichkeit des menschlichen Organismus (Romberg) und dessen natürliche Immunität dafür ins Treffen geführt. Vor allem aber hat sich mit dem Fortschritt der Paratyphus-Forschung immer mehr gezeigt, dass leichte, bisweilen nur unter lokalen Entzündungserscheinungen ablaufende Paratyphusinfektionen gegenüber den schweren Typen überwiegen, und dass es daher in sehr vielen Fällen gar nicht zu einer Identifizierung einer Erkrankung als einer paratyphösen kommt. Uhlenhuth und Hübener vor allem haben immer wieder die Wahrscheinlichkeit einer grossen Verbreitung der Paratyphus B-Infektion betont und darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit einer exakten bakteriologischen Differenzierung im Einzelfalle viel zu gering ist, um auf Grund statistischen Materials ein auch nur einigermassen verlässliches Bild über die Verbreitung des Paratyphus zu gewinnen. Wenn diese Anschauungen zu Recht bestanden, so musste es als in hohem Grad wahrscheinlich erscheinen,



dass uns die Beobachtung einer Paratyphusepidemie auf engem Raume eine wertvolle Bereicherung unserer Kenntnisse insbesondere der leichteren Paratyphusinfektionen bringen würde. Es musste dies vor allem im Westen erwartet werden, wo der Paratyphus schon im Frieden stark verbreitet war (Uhlenhuth).

Diese theoretischen Vermutungen haben sich durch den Verlauf in vollem Umfang bestätigt. Nach den Erfahrungen unseres Epidemie-Bereiches wenigstens überragt zahlenmässig die Paratyphusinfektion bei weitem alle anderen Infektionskrankheiten.

Es hat sich dabei ausserdem ein sicheres Urteil gewinnen lassen über die scheinbare Divergenz der bakteriologisch-epidemiologischen Forschungsergebnisse einerseits, der klinischen andererseits. Gar kein Zweifel kann darüber mehr obwalten, dass ein hoher Prozentsatz der Paratyphusinfektionen im Frieden bisher der klinischen Beobachtung nicht zugänglich war, weil das weitaus häufigste Krankheitsbild des Paratyphus B kaum bekannt oder zum mindesten der pathogenetischen, ätiologischen Deutung entzogen war.

Mit Schottmüller[1]) und Rolly unterschieden wir bisher zwei Hauptformen der klinischen Manifestation der Paratyphus B-Infektion: Die „typhusähnliche" — der Paratyphus abdominalis, und die Darmform — die Gastroenteritis paratyphosa. Als Unterformen gewissermassen hatten dabei die „influenzaähnliche" (Stolkind) und die Choleraform nur nebensächliche Bedeutung. Schottmüller reiht schliesslich neuerdings den beiden Hauptformen noch die der isolierten Organerkrankung an und spricht demgemäss von Pleuritis, Nephritis paratyphosa usf. Diese scharfe Trennung in zwei völlig differente Krankheitsbilder basiert von Beginn an auf klinischen Beobachtungen. Die Epidemiologie und Bakteriologie hat niemals eine Erklärung dafür zu geben vermocht und noch bis in die neueste Zeit war die Frage der Pathogenese der beiden Krankheitsformen lebhaft umstritten:

Schottmüller selbst denkt an verschiedene Sedes morbi. Bei der Gastroenteritis soll die Schleimhaut, beim Paratyphus abdominalis das Lymphsystem des Darmtraktus Sitz der Erkrankung sein.

[1]) Schottmüllers neueste Arbeit im Handbuch der inneren Medizin (Mohr-Staehelin) war mir leider im Feld nicht zugänglich.



Im ersteren Fall erscheint es ihm naheliegend, an im Organismus sezernierte Aggressine der Bazillen zu denken, die den schützenden Zellwall schnell zu überwinden vermögen. Er sucht also letzten Endes die Ursache der klinischen Verschiedenheit in der differenten Art des infizierenden Bakterienstammes. Dieser Auffassung widerspricht Hübschmann in einer aus pathologisch-anatomischen Befunden hergeleiteten Erklärung, die einer anaphylaktischen Disposition des Organismus und der Darmschleimhaut die ausschlaggebende Bedeutung zuerkennt. Trautmann, Rolly und die Mehrzahl der übrigen Autoren nehmen an, dass bei der gastroenteritischen Form neben der Infektion mit Paratyphusbazillen noch eine lokale Giftwirkung auf die Darmschleimhaut durch Toxine, die ausserhalb des Körpers durch spezifische Funktion des Bazillus auf geeigneten Nährsubstraten vorgebildet sind, in Betracht kommt. Der geeignete Nährboden sind dabei die menschlichen Nahrungsmittel, insbesondere rohes Fleisch. Die gastroenteritische Form deckt sich demgemäss nach dieser Auffassung mit dem Begriff der Nahrungsmittel-, in erster Linie Fleisch-Vergiftung. Hübener und Uhlenhuth differenzieren meines Erachtens am eindeutigsten von allen, wenn sie schreiben: „Im ersteren Falle (typhöse Form) steht die Infektion mit den spez. Bazillen, im letzteren Falle die Intoxikation des menschlichen Körpers mit den Produkten der Erreger im Vordergrunde.“

Auch wir haben zahlreiche Beobachtungen über die beiden „Hauptformen“ des Paratyphus B zu machen Gelegenheit gehabt. Altes bestätigen und neue Gesichtspunkte insbesondere in pathogenetischer Hinsicht gewinnen können. Eine zahlenmässige Berechnung unseres epidemiologischen, auf den Zeitraum von 12 Monaten verteilten Materials ergibt aber die gewiss überraschende Tatsache, dass „typhöse“ und „gastroenteritische“ Form zusammengenommen nur etwa 10 % der gesamten Paratyphus B-Infektionen ausmachen, dass sie also in klinischer Beziehung gegenüber der klassischen Form des Paratyphus B recht sehr in den Hintergrund treten. Auf die oben angeführten Friedensstatistiken umgerechnet, ergibt sich damit sofort ein völlig verändertes Bild von der Ausbreitung des Paratyphus B auch in Deutschland; und es besteht meines Erachtens gar kein Grund, die Erfahrungen eines grösseren Bereiches im Westen nicht auch auf die epidemiologischen Verhältnisse der übrigen Landesteile zu übertragen. Ich werde darauf noch bei der Erörterung der Pathogenese zurückkommen.

Wir hatten von Beginn an unser Augenmerk darauf gerichtet,



Übergangsformen in grösserer Zahl und Variation zu finden, die das Verständnis für das Auftreten der beiden völlig verschiedenen „Hauptformen" vertiefen und erweitern könnten. In einem grossen Epidemiebereich, in dem die Pathogenese konstant blieb und in jedem Fall mit Sicherheit erforscht werden konnte, mussten diese Versuche besonders aussichtsreich sein. Wir glauben denn auch, das Ziel in mancher Hinsicht erreicht zu haben. Es ist, nach unseren Erfahrungen, überhaupt nicht richtig, von bestimmten Formen des Paratyphus zu sprechen. Die gastroenteritische und typhöse „Form" sind Stadien einer klinisch und pathogenetisch einheitlichen Erkrankung, bei der sie prozentual nur in geringem Umfang beobachtet werden. Und zwar entspricht die Gastroenteritis dem Stadium der Inkubation, die „typhöse Form" der eigentlichen Organismusinfektion. Beide „Formen" sind durch ein starkes Hervortreten von Einzelsymptomen charakterisiert, die auch bei der weitaus häufigsten Paratyphusinfektion stets, wenn auch in viel geringerem Mass, vorhanden sind. Erstere durch eine höchst intensive Beteiligung der Magendarmschleimhaut zu Beginn des Infektes, letztere durch eine längerdauernde Bazillämie und eine durch diese bedingte relative Schwere der Erkrankung. Die bisherigen „Hauptformen" stellen demgemäss gewissermassen die Extreme des eigentlichen, klassischen Paratyphus dar. Es ist aber keineswegs angängig, sie weiterhin als differente Krankheiten zu betrachten.

Unsere klinischen Beobachtungen lehren uns eindeutig, dass es überhaupt keine Paratyphusinfektion ohne initiale Gastroenteritis — richtiger Gastro-entero-colitis —, und ohne — wenn auch nur ephemere — Bazillämie gibt. Freilich sind dabei die Übergänge spielend, so etwa von der nur mikroskopisch zu diagnostizierenden Enterocolitis der Inkubation bis zur schwersten choleraartigen Attacke, mit der die Infektion in seltenen Fällen einsetzt. Es wäre wohl jetzt schon möglich, im gleichen Sinn wie beim Typhus abdominalis von einer einheitlichen Erkrankung ohne Unterschiedswörter zu sprechen. Zum Verständnis der klinischen Variationsmöglichkeiten und zur Erläuterung der klinischen Ausführungen bediene ich mich noch einer Einteilung nach „Formen". Es muss aber auch dabei immer wieder betont werden, dass diese Einteilungsversuche auf rein klinischer Betrachtungsweise basieren und dass jede einzelne Form nur Teilsymptom einer einheitlichen Krankheit ist: Teilsymptom der Infektion des Organismus mit Paratyphus B-Bazillen. Der Paratyphus B wäre demnach zu sondern in:



I. Inkubationstypus:
  a) die gastroenterische Form,
  b) die dysenterische Form.

II. Typus der Allgemein-Infektion:
  a) die Typhoidform,
  b) die typhöse Form.

Rein zahlenmässig überwiegt die „Typhoid-Form" weitaus. Ca. 80 % aller Paratyphus-Infektionen sind ihr zuzurechnen; 10 % beträgt der Anteil der gastroenterischen und typhösen, ca. 10 % der der dysenterischen Verlaufsart an der Gesamterkrankung. Eine isolierte Organerkrankung im Sinne Schottmüllers vermag ich nicht anzuerkennen; sie ist nur scheinbar und wohl stets der Typhoid-Form zuzurechnen. Die Zahlen beziehen sich auf den Bestand eines grossen Lazaretts im Verlauf eines ganzen Jahres, so dass in ihnen die epidemiologischen Schwankungen der Jahreszeiten nicht besonders zum Ausdruck kommen. Nach den Jahreszeiten gesichtet, würden sich grössere Schwankungen der Prozentzahlen ergeben. So zwar, dass einerseits im Frühsommer und in den Herbstmonaten ein stärkeres Hervortreten der dysenterischen und gastroenteritischen Formen resultierte, während andererseits der Paratyphusverlauf unter Dysenteriesymptomen in den kalten Monaten zu den grossen Seltenheiten gehört. An dem alsoluten Dominieren der Typhoidform ändern auch die Jahreszeiten nichts. Schliesslich sind die prozentualen Berechnungen auch von individuellen Schwankungen abhängig. Die Übergänge der einzelnen Verlaufsarten ineinander sind oft fliessend, und es ist häufig möglich, eine Verlaufsart sowohl der einen wie der anderen Form zuzurechnen. Die folgenden klinischen Ausführungen werden aber zeigen, dass auch unter Berücksichtigung dieser persönlichen Note der Beurteilung die Prozentzahl der Typhoidform 80 die Grenze eher nach unten denn nach oben darstellt.

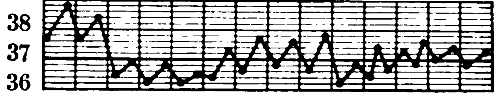
Die Typhoid-Form.

Klinisches: Die **Inkubation** beträgt durchschnittlich 6 bis 14 Tage. Wir haben sie besonders bei den häufigen Hausinfektionen des Pflegepersonals exakt beobachten und bestimmen können. Symptome: In weitaus der Mehrzahl aller Fälle setzt die Erkrankung mit leichten Durchfällen, unbestimmten oder kolikartigen Leibschmerzen, nicht selten mit Tenesmus und Erbrechen, mit

Appetitlosigkeit, Frösteln, allgemeinem Krankheitsgefühl und leichten Kopfschmerzen ein. Schüttelfrost ist nicht häufig und wird, wenn überhaupt vorhanden, stets als mit stärkeren Durchfällen kombiniert angegeben. Diese initialen Symptome, die in der Intensität sehr grosse Differenzen erkennen lassen, laufen sehr oft ganz ab und sind gefolgt — je nach der Dauer der Inkubation — von einigen fieberfreien Tagen relativen Wohlbefindens (siehe Kurve I). Im allgemeinen wird das Stadium der Inkubation ambulant überstanden; bisweilen deckt erst eine sorgfältige Anamnese den Zusammenhang dieser abgelaufenen Initialsymptome auf mit der eigentlichen Erkrankung, derentwegen die Lazarettbehandlung aufgesucht wurde. Objektiv findet sich in diesem Stadium eine stark belegte, geschwollene Zunge, Rötung der Rachenschleimhaut und der Tonsillen ohne regionäre Drüsenschwellung. Lungen und Herz weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Der Puls ist beschleunigt, ohne charakteristische Qualität. Der Leib ist in der Regel etwas aufgetrieben, stets leicht druckempfindlich, sowohl im Gebiet des Dünn- wie Dickdarmes; der letztere ist häufiger beteiligt. Milzschwellung und Roseolen finden sich in diesem Stadium niemals. An den Extremitäten, Gelenken und am Nervensystem keine pathologischen Veränderungen. Der Urin ist hochgestellt, ohne Eiweiss und pathologische Formelemente. Indikan- und Diazzoprobe in seltenen Fällen +. Der Stuhl ist dünnflüssig oder breiig, und — je nach der Beteiligung des Dünn- oder Dickdarmes — mit groben oder feinsten Schleimfetzen untermischt, faulig riechend. Makroskopisch erkennbare Blutbeimengungen fehlen stets, chemisch lassen sich bisweilen okkulte Blutungen erkennen. Die mikroskopischen Symptome der Enteritis habe ich in diesem Stadium nie vermisst, auch dann nicht, wenn bei Nichtbeteiligung der Dickdarmschleimhaut am Krankheitsprozess der Stuhl gebunden und ohne makroskopisch erkennbare Veränderungen war. Der Befund von Paratyphusbazillen im Stuhl ist selten. Im Blut fehlt er zu dieser Zeit stets. Die Temperatur der Inkubation ist ganz unregelmässig. Gewöhnlich findet sich ein plötzlicher Temperaturanstieg auf 38,5—40,0°, 2—3 Tage anhaltend,

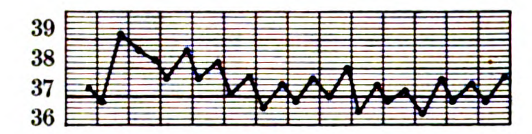


Kurve I.



mit geringen Morgen-Remissionen. Nicht selten bleibt das Initialstadium auch ganz fieberfrei. Ein kritischer Abfall ist selten, gewöhnlich fällt die Temperatur lytisch zur Norm oder geht auch ohne fieberfreies Intervall in die Temperaturkurve der Allgemeininfektion über (siehe Kurve II). Ein bestimmtes Schema lässt sich dafür nicht aufstellen. Pathogenetisch entspricht das Initialstadium der oralen Infektion mit Paratyphusbazillen und der Entzündung der Magendarmschleimhaut durch die spezifischen Erreger. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass ein Teil der Infektionen damit überhaupt zum Abschluss kommt, d. h. dass sich der Organismus der Allgemeininfektion vermöge des Zellwalls des Magendarmtraktus erwehrt. In einem grossen Teil aller Fälle aber — nach unseren Hausinfektionen

Kurve II.



beurteilt weitaus dem grössten — folgt dem Inkubationsstadium das der **Allgemeininfektion des Organismus.** Sie ist charakterisiert durch ein geradezu eintöniges Krankheitsbild von mehr- bis vielwöchentlicher Dauer, mit subfebrilem Temperaturverlauf und sehr häufigen Nachschüben und Rezidiven.

Symptomatologie: Im Vordergrund der subjektiven Beschwerden stehen heftige Kopfschmerzen von verschiedener Lokalisation, hauptsächlich aber in der Stirngegend, Schwindelgefühle, langwährende, hartnäckige Schlaflosigkeit, heftige Schweisse, insbesondere während der Nacht, Gliederschmerzen, stechende Schmerzen in der linken unteren Brustseite (Milzschmerz!). Diese Beschwerden werden niemals vermisst. Die Kopfschmerzen pflegen sehr häufig von ganz ausserordentlicher Intensität zu sein. Inkonstantere Klagen sind: Appetitlosigkeit, Herzklopfen, Atembeklemmungen, Hustenreiz, Leibschmerzen, Flimmerskotome und andere Folgeerscheinungen der Toxinwirkung. Die Beschwerden persistieren gewöhnlich solange, als noch objektive Zeichen der Infektion nachweisbar sind.

Objektiver Befund: Für die Typhoidform charakteristisch ist das Verhalten der Temperatur, der

Milz- und Lymphdrüsenbefund, sowie die morphologischen Veränderungen des Blutes während des Krankheitsablaufes. Das Verhalten der übrigen Organe dagegen bietet, wenn keine Komplikationen auftreten, nichts Bemerkenswertes.

Die täglichen Temperaturschwankungen liegen zwischen 36,8 und 37,8°. Höhere Abendtemperaturen sind sehr selten; sie bedeuten stets eine Komplikation oder eine akute Exazerbation des infektiösen Prozesses. In die subfebrilen Perioden eingeschoben sind bisweilen — bei Fortbestehen der übrigen Symptome — fieberfreie Tage, selbst Wochen. Messungen in den späten Abend- oder Nachtstunden lassen aber sehr häufig diese Fieberlosigkeit als eine nur scheinbare erkennen. Es gehört mit zu den häufigsten Manifestationen der paratyphösen Infektion, dass die Höchsttemperatur erst während der Nacht erreicht wird. Im ganzen ist der Fieberverlauf kein Ausdruck für die Beurteilung der Krankheitsintensität; und es ist in keinem Falle möglich, aus der Beobachtung der Tem-

Kurve III.



peratur allein auf den Ablauf des Prozesses zu schliessen (vgl. Kurve III). Die Dauer der subfebrilen Periode ist sehr verschieden; sie beträgt durchschnittlich 32—38 Tage; neben seltenem einwöchigem Verlauf haben wir aber auch oft 8—10wöchiges Fieber beobachtet, das ausschliesslich durch die chronische Paratyphusinfektion bedingt war.

Milz und Lymphdrüsen: Eine Vergrösserung der Milz wird in keinem Falle vermisst. Sie ist mit dem Ablauf der Inkubation erstmals festzustellen und in ihrem zeitlichen Auftreten besonders bei unseren Hausinfektionen studiert worden. Im Einklang mit der Beobachtung, dass das Initialstadium in der Regel ambulant durchgemacht wird, steht die Tatsache, dass die von der Truppe eingelieferten Patienten gewöhnlich schon mit einem Milztumor in Behandlung kamen. In ungefähr 80% aller Fälle ist die Milz als derber, scharfkantiger Tumor palpabel, in allen übrigen ist sie perkutorisch vergrössert nachweisbar. Der Milztumor ist bei der Typhoidform ausserordentlich wechselnd und flüchtig. Es muss verlangt werden, dass immer wieder, zumindest täglich, auf

das Vorhandensein eines Milztumors geachtet wird; man wird ihn dann im Verlauf der Erkrankung nur in den seltensten Fällen vermissen. Während die ausgesprochene Vergrösserung und Intensität der Milzdämpfung oft auf viele Tage und Wochen persistiert, schwindet der palpable Tumor sehr rasch, um ebenso plötzlich wieder nachweisbar zu sein. Im allgemeinen entspricht das Wiederauftreten eines Milztumors einer Exazerbation der Erkrankung. Solange eine Milzvergrösserung nachweisbar ist, kann die Infektion, auch bei Fehlen anderer Symptome, nicht als abgeschlossen gelten. Durchaus charakteristisch ist die Druckschmerzhaftigkeit der vergrösserten Milz und der spontane Milzschmerz, der im hinteren Rippenbogen lokalisiert wird und nach oben nach der linken Schulter ausstrahlt. Er ist das Spiegelbild des Gallenblasenschmerzes.

Mit dem Auftreten der Milzvergrösserung Hand in Hand gehen druckschmerzhafte Drüsenschwellungen der verschiedensten Körperregionen. Am regelmässigsten sind die axillaren und Nackendrüsen beteiligt. Die Drüsenschwellung überdauert im allgemeinen die Milzvergrösserung, ist aber nach Ablauf des ganzen Krankheitsprozesses in der Regel auch nicht mehr nachweisbar. Die Druckschmerzhaftigkeit insbesondere schwindet rasch; es persistieren bisweilen kleine, derbe, etwa kirschkerngrosse Knötchen.

Die sehr häufigen, in der Nacht stets exazerbierenden Gliederschmerzen lassen ebenfalls einen zeitlichen Zusammenhang mit Milz- und Lymphdrüsenschwellung erkennen. Sie werden als bohrende, pressende Schmerzen, hauptsächlich in den langen Röhrenknochen, bezeichnet und stets als „tiefer“ Schmerz geklagt. Haut, Gelenke, Muskulatur und Nervenstämme der schmerzenden Extremität sind dabei frei von pathologischen Veränderungen. Meist aber ist eine ausgesprochene Klopfempfindlichkeit der Röhrenknochen (Tibia!) nachweisbar. Die Art dieser Gliederschmerzen erinnert immer wieder an die Dolores osteocopi der sekundären Lues.

Die Veränderungen der morphologischen Blutelemente sind quantitativer und qualitativer Art.

Die Zahl der Leukozyten, die während des Initialstadiums normal zu sein pflegt, ist im Verlauf der Allgemeininfektion stets und dauernd vermindert. Die Befunde sind ganz ähnlich denen des Höhestadiums beim Typhus abdominalis: Leukopenie mit relativer Lymphozytose und Hyp- oder Aneosinophilie. Die Lymphozyten sind meist auch absolut vermindert und zeigen vielfach eine auffallend

reichliche azurophile Granulation des Protoplasma. Die Leukozytenwerte schwanken zwischen 2500—5000 pro cmm. In seltenen Fällen habe ich, ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Intensität der Erkrankung, eine plötzliche Steigerung der Leukozytenzahl auf 10—12 000 beobachtet mit einer akuten Eosinophilie von 10—15%. Bei Fortdauer des Infektes aber waren diese, in ihrer Ursache dunklen „Leukozytenkrisen" von nur ganz kurzer Dauer.

Die Erythrozyten erfahren mit dem Verlauf der Erkrankung ganz regelmässig eine progressive Verminderung bei relativ unverändertem Färbeindex. Die Ausbildung der sekundären Anämie ist eine regelmässige Erscheinung der Typhoidform. Sie kann hohe Grade erreichen und ist immer von ausschlaggebender prognostischer Bedeutung insofern, als sie in der Hauptsache die ganz ungewöhnlich lange Dauer der Rekonvaleszenz zu bestimmen scheint. Im allgemeinen tritt die Anämie um so mehr in Erscheinung, je länger die Fieberperiode währt. Im Abstrich sind die Erythrozyten schlecht färbbar, nicht selten polychromatophil. Basophile Granulation wird kaum beobachtet, kommt aber vor. Normoblasten und die Produkte der Dysfunktion der blutbildenden Organe — Megaloblasten, Mikroblasten — fehlen stets. Die sekundäre Anämie tritt ganz regelmässig schon klinisch in die Erscheinung; alle Kranken der Typhoidform fallen in der dritten bis vierten Woche des subfebrilen Temperaturstadiums durch die grosse allgemeine Blässe auf. Die subjektiven Symptome der Anämie — allgemeine Schwäche, Schweisse, Schwindel, Kopfschmerzen, Subazidität — folgen in unmerklichem Übergang denen der chronischen Infektion.

Der Grad der durch den chronischen Infekt bedingten Anämie schwankte in unserem Beobachtungsmaterial ausserordentlich. Die durchschnittliche Minimalzahl der Erythrozyten betrug etwa 3 000 000; als niedrigster Wert wurde 1 200 000 beobachtet. Die Ausbildung der Anämie erfolgte ganz allmählich und liess Schwankungen in ihrem Verlauf erkennen, die in Abhängigkeit zu Exazerbationen der Infektion zu bringen waren. Das Blutbild ähnelte, besonders in langhingezogenen Erkrankungen, nicht selten in vielem dem der Anaemia perniciosa (Megalozytose, erhöhter Färbeindex!). Bei der kurzen Beobachtungsdauer und dem oft raschen Wechsel im Blutbilde kann aber natürlich von einem sicher beobachteten Übergang der sekundären Anaemia postparatyphosa in eine Anaemia perniciosa nicht die Rede sein. Unserem Verständnis wäre diese Möglichkeit immerhin nahegerückt durch die experimentellen Er-



gebnisse Lüdkes und Fejes, die durch subkutane Injektionen von Lipoiden, die aus Paratyphus- und Colibazillen gewonnen waren, beim Hunde und Affen eine typische perniziöse Blutveränderung erzielen konnten. Das Tierexperiment stimmt dabei mit der klinischen Beobachtung insofern ganz überraschend überein, als nur die vorsichtige, langhingezogene Toxinschädigung des hämatopoetischen Systems die typische Störung der erythropoetischen Knochenmarksfunktion hervorzubringen vermochte. Die Typhoidform mit ihren zahlreichen Nachschüben und Exazerbationen entspricht in diesem Sinne einer chronischen Knochenmarksschädigung durch die Stoffwechselprodukte des Paratyphus B-Bazillus. Bei dem raschen Ablauf der typhösen Form hingegen wurden Blutveränderungen stets vermisst.

Roseolen werden im Verlauf der Typhoidform etwa in einem Fünftel aller Fälle beobachtet. Makroskopisch entsprechen sie vollkommen der Typhus-Roseola. Ihre Zahl ist gewöhnlich sehr gering; Prädilektionssitz ist die Bauchhaut. Sie pflegen mit dem Einsetzen der Allgemeininfektion aufzutreten, sind von nur kurzer Dauer und in ihrem zeitlichen Auftreten in keine Beziehung zur Art oder Intensität des Prozesses zu bringen.

Die übrigen Organe sind bei komplikationslosem Verlauf am Krankheitsprozess nicht beteiligt.

Die Zunge reinigt sich nach dem Initialstadium gewöhnlich rasch und weist sehr häufig während des chronischen Fieberstadiums keine Veränderungen mehr auf. Nur bisweilen zeigt sie erneute Veränderungen bei Exazerbation der Infektion. Beim Übergang der akuten Gastroenteritis der Inkubation in ein subakutes Stadium bleibt auch die Zunge dauernd belegt und trocken. Die aus der akuten Gastroenterocolitis hervorgegangene **chronische Schleimhautentzündung des Magendarmtraktus** bietet dem Verständnis keine Schwierigkeiten; sie bleibt oft längere Zeit latent, um ganz plötzlich wieder akute, stürmische Erscheinungen zu machen.

Von sonstigen Komplikationen haben wir bei der Typhoidform in seltenen Fällen beobachtet: Bronchitis, Pleuritis, Pericarditis fibrinosa, Periostitis und Osteomyelitis purulenta, Cholecystitis, Parotitis, Orchitis, hämorrhagische Nephritis, Cystitis, Pyelitis, Neuritis. Die spezifische Komponente dieser Entzündungen konnte in der Mehrzahl der Fälle nur vermutet, nicht bakteriologisch sichergestellt werden. Von besonderer Intensität und schlechter Prognose waren die hämorrhagischen Nephritiden, die erst zu Beginn

der Allgemeininfektion aufgetreten waren. Die Früh-Nephritiden hingegen, die zeitlich in die Inkubation fielen und in relativ hohem Prozentsatz beobachtet wurden, pflegten nach 3—4 tägigem Verlauf glatt abzuheilen. Über das weitere Schicksal der chronischen Nephritiden und über die Art der Funktionsstörung konnten unter den obwaltenden Umständen keine Erfahrungen gesammelt werden.

Bakteriologie und Serologie der Typhoidform: Die Resultate unserer Blutkulturen können insofern keine Allgemeingültigkeit beanspruchen, als es aus äusseren Gründen nicht möglich war, grössere Mengen Blut zu verarbeiten. Die Ergebnisse beziehen sich auf mehrtägige, mit Galle angereicherte Blutkulturen von 4 bis 5 ccm. Um negative Resultate ohne Vorbehalt verwerten zu können, hätte es der 10—20 fachen Menge Blut bedurft. Verglichen mit den Resultaten dieser Untersuchungsmethode beim Typhus abdominalis, lässt sich jedoch mit Sicherheit sagen, dass der Bazillenbefund im Blut bei der Typhoidform ungewöhnlich selten ist. Bazillen kreisen fast nur am Ende des Inkubations- oder zu Beginn des Allgemeininfektions-Stadiums. Eine Vermehrung im Blut scheint nicht stattzufinden. Ein Vergleich der positiven Blutbefunde mit den jeweiligen klinischen Manifestationen unseres Materials ergibt die ephemere Bedeutung der Bazillämie. Es scheint sich dabei lediglich um ein vorübergehendes Ausgeschwemmtwerden der Bazillen in die Blutbahn zu handeln, das prognostisch bedeutungslos ist. Einen Zusammenhang zwischen Milzvergrösserung und Bazillämie kann ich nicht konstatieren. Aus dem Stuhl gelingt die Züchtung der Bazillen nur in seltenen Fällen während der Allgemeininfektion. Ein besonders günstiges Stadium für die Möglichkeit der Bazillenzüchtung, wie etwa beim Typhus abdominalis, gibt es nicht. Bei interkurrenten Enterokolitiden, die mit einer Exazerbation der Allgemeininfektion einhergingen, gelang der Bazillennachweis häufiger. Erfahrungen über Bazillurie besitze ich nicht.

Zur Diagnose der jeweils vorliegenden Erkrankung stand bei der relativen Seltenheit der positiven Blutkultur in der Mehrzahl der Fälle nur die Bestimmung der Serum-Agglutination zur Verfügung. Die systematische Verfolgung des Agglutinationsablaufes während der verschiedenen Krankheitsstadien in zwei- bis dreitägigen Intervallen an einem sehr grossen, blutpositiven Material und unter unveränderten Versuchsbedingungen ergab jedoch eine solche Regelmässigkeit im Auftreten, Persistieren und Ablauf des Agglutinationsphänomens, dass die paratyphöse Infektion späterhin mit Sicherheit vom Typhus und anderen Infektionskrankheiten serologisch zu trennen war:



Es wurde während mehrerer Monate an ausserordentlich zahlreichen Fällen von Typhus und Paratyphus B, bei denen die Erreger aus dem Blut gezüchtet werden konnte, der Serumtiter zweitägig graphisch registriert und in seiner Bedeutung für die Phasen der Erkrankung beobachtet. Es ergab sich aus dem einheitlichen Beobachtungsmaterial dabei eindeutig insbesondere die Möglichkeit der Trennung von Paratyphus B und Typhus-Eberth.

Agglutinin-Kurve.

Name: Adolf W., 22 Jahre. **Tag der Aufnahme: 1. 1. 16.**

	Januar					
Monatstag .	5	10	15	20	25	
Krankheitstag . . .	ca. 12	17	22	27	32	
Klinische Bemerkungen	Gastroenteritis	Lytische Entfieberung	Exazerbation. Milztumor	Milztumor langsam in Rückbildung		Bakteriolog. Stuhluntersuchung 3 mal negativ
1:1600						
1:800						Bakteriologische Blutuntersuchung
1:400						
1:200						5. Januar 1916 Paratyphus B positiv
Untere Titergrenze						

Typhus: ————

Paratyphus B: —·—·—·—

Serologisch wurde bei allen Fällen die Agglutinationsfähigkeit des Serum sowohl gegenüber Typhus- wie Paratyphus-Formolkulturen bestimmt. Die Beobachtung der Agglutination geschah ausschliesslich makroskopisch. Aus praktischen Gründen der Beschränkung von Zeit und Raum betrug die untere Grenze der Serumverdünnung jeweils 1:200, die obere 1:1600. Daneben liefen zahlreiche Kontrollen von nichtinfektiösen Erkrankungen und von Gesunden. Der diagnostisch hohe Wert der Gruber-Widalschen Reaktion hat sich uns praktisch immer

und immer wieder bewährt; daran vermögen auch die theoretischen Erwägungen und Experimente Studers absolut nichts zu ändern. Bei allen Fällen, in denen eine typhöse Erkrankung mit Sicherheit auszuschliessen war, war die serologische Probe — immer auf die obige Versuchsanordnung bezogen — durchweg negativ. Umgekehrt haben wir keine klinisch verdächtige Erkrankung beobachtet, bei der nicht im Verlauf der Allgemeininfektion die Gruber-Widal-Reaktion positiv geworden wäre. Es muss dabei nur verlangt werden, dass die Reaktion häufiger ausgeführt wird und dass erst auf Grund der Agglutinin-Kurve ein diagnostisches Urteil gefällt werden darf. In sehr zahlreichen Untersuchungen ergab sich geradezu als Gesetzmässigkeit, dass bei jeder Exazerbation der klinischen Symptome selbst hohe Agglutininwerte in kurzer Zeit — nicht selten im Verlauf eines Tages — nicht mehr nachweisbar sind (Agglutinin-Schwund). Es kann sich bei diesem Phänomen, meines Erachtens, wohl nur um eine Bindung der freikreisenden Agglutinine infolge der durch die Exazerbation des infektiösen Prozesses bedingte Antigenneubildung handeln. Die Kenntnis dieser Erscheinung ist selbstverständlich von grosser praktisch-diagnostischer Wichtigkeit. Bei der lytisch und ohne Nachschub ablaufenden Typhoidform ist das Abklingen der Widalschen Reaktion niemals derart schroff. Immerhin ist ein relativ rasches Negativwerden der Reaktion beim Paratyphus die Regel. Im allgemeinen pflegt die Agglutination mit dem Ablauf der klinischen Symptome zu schwinden, und eine Fortdauer der positiven Reaktion bei scheinbarer Genesung ist stets in prognostischer Beziehung ebenso ominös wie das Persistieren des Milztumors. Diese Tatsache, die in gewissem Gegensatz zu den Ergebnissen der serologischen Typhusforschung steht, ist für die Beurteilung einer jeweils vorliegenden Erkrankung von grosser Bedeutung, insofern als der positive Ausfall der Widal-Reaktion stets für die paratyphöse Natur der Erkrankung und gegen ein zufälliges Phänomen infolge einer früheren Erkrankung spricht. Die Agglutinationswerte schwanken zwischen 1:200—1:1600. Der häufigste Befund ist 1:600. Ein positiver Agglutininbefund ist gewöhnlich schon mit dem Manifestwerden der Allgemeininfektion zu erheben. Es können durch das Phänomen der „Agglutininbindung“ aber auch Spätagglutinationen vorgetäuscht werden. Jedenfalls darf ein negativer Agglutininbefund nur dann gegen die Diagnose Paratyphus verwendet werden, wenn er zu verschiedenen Zeiten und wiederholt



festgestellt wurde (in zweifelhaften Fällen müssen natürlich auch geringere Serumverdünnungen wie 1:200 untersucht werden). Eine Mitagglutination von Typhusbazillen bei paratyphöser Infektion wird ausserordentlich häufig beobachtet. Bei den gegen Typhus Schutzgeimpften musste zunächst an eine Impfwirkung gedacht werden. Dagegen aber sprach die Labilität der Typhusagglutininwerte: Im ersten Stadium der Infektion steigt ganz regelmässig der Serumtiter für beide Arten. Gar nicht selten erreicht sogar anfangs der Typhustiter höhere Werte als der der spezifischen Erkrankung. Der Vergleich einer grossen Reihe durch positive Blutkultur festgestellter Erkrankungen an Typhus und Paratyphus, sowie vor allem das Studium der Agglutinationskurven bei „Inkubationsformen" mit bakteriologisch sichergestelltem positivem Stuhlbefund, die im weiteren Verlauf in die Typhoidform übergingen, ermöglicht aber die eindeutige Feststellung, dass es sich bei der Mitagglutination von Typhusbazillen beim Paratyphus um eine flüchtige Erscheinung handelt, und dass die spezifischen Agglutinine die unspezifischen in jedem Falle überdauern (siehe Agglutinationskurve). Eine Mitagglutination von Paratyphusbazillen beim Typhus abdominalis ist nach unseren bakteriologisch und öfters auch autoptisch kontrollierten Beobachtungen sehr selten, ganz besonders bei den diagnostisch wichtigen „Impfformen" des Typhus. Beim klassischen, mit länger dauernder Bakteriämie einhergehenden Typhus abdominalis kommen Paratyphus-Agglutinine häufiger vor; bei den milden „Impfformen" dagegen fehlen sie fast immer, so dass eine Trennung der beiden Erkrankungen auf serologischem Weg mit nahezu absoluter Sicherheit möglich ist. Es bleibt nur eine prozentual ganz geringe Zahl von Fällen, bei denen die serologische Differenzierung versagt. Dass bei diesen die Bestimmung des bakteriolytischen Titers mehr leisten würde, ist wahrscheinlich; wir selbst konnten sie im Felde nicht mitheranziehen. Unsere Feststellungen der Mitagglutination von Typhus und Paratyphus stehen im Gegensatz zu den Forschungsergebnissen Rollys. Ganz abgesehen davon, dass verschiedene Versuchsanordnungen vorliegen, waren die Patienten Rollys aber nicht gegen Typhus vakziniert. Und das scheint von prinzipieller Wichtigkeit bei der Entstehung auch serologisch unspezifischer Werte zu sein. Man gewinnt bei unseren einheitlichen und ausserordentlich zahlreichen Befunden — positive Mitagglutination von Typhus bei Paratyphus B, negative von Paratyphus B bei Typhus — immer

wieder den Eindruck, dass durch die vorhergegangene Schutzimpfung eine hohe Empfindlichkeit des immunisatorischen Systems des Organismus besteht, die in der raschen und intensiven Mobilisierung von Typhusagglutininen auch bei paratyphöser Infektion ihren Ausdruck findet.

Die Diagnose der Typhoidform ergibt sich aus den vorhergegangenen Ausführungen. In einem Epidemiebereich, in dem sich die Erkrankungen an Typhus und Paratyphus häufen, muss jeder mit länger dauernden Kopfschmerzen, Mattigkeit und Gliederschmerzen Erkrankte als verdächtig angesehen werden. Das Bestehen eines Milztumors sichert in jedem Fall die Diagnose. Eine Differenzierung zwischen Typhus und Paratyphus B ist dann im allgemeinen nur auf bakteriologisch-serologischem Weg möglich. Die klinischen Merkmale sind nicht ausgeprägt genug, um zwischen der Typhoidform des Paratyphus B und dem milden „Impfverlauf" des Typhus abdominalis differenzieren zu können. Lange anhaltende subfebrile Temperaturen sprechen gewöhnlich für Paratyphus. Milztumoren als Impfresultate harmloser Natur anzusprechen, wie dies in bedingter Weise Goldscheider und Kämmerer tun, dazu kann ich mich nicht entschliessen. Ich habe an vielen Hunderten von Fällen das Verhalten der Milz nach der Schutzimpfung beobachtet und niemals das Auftreten eines palpablen Milztumors im Anschluss an die Impfung gesehen. Wohl kommen weiche, akute Milzvergrösserungen in den ersten Tagen nach der Impfung zur Entwickelung — wie es Dreifuss auch röntgenologisch nachgewiesen hat —, eine derbe Milz aber habe ich als Impfprodukt niemals fühlen können. Der Weg, auf dem unsere Erfahrungen gesammelt wurden, ist entgegengesetzt dem, den Goldscheider und Kämmerer einschlagen; ich glaube aber, dass die mehrtägige Beobachtung sofort nach erfolgter Impfung eindeutigere Resultate liefern muss.

Wir haben Milztumoren bisweilen auch als scheinbar nebensächlichen Befund bei Leuten beobachtet, die ohne Infektionssymptome zunächst die Lazarettbehandlung aufsuchten; in keinem derart beobachteten Falle blieben schliesslich die Symptome der „typhösen" Infektion aus; in keinem Fall blieb die palpable oder sicher vergrösserte Milz Nebenbefund! Auf Grund einer sehr grossen Beobachtungsreihe muss ich daher vor der Auffassung der palpablen Milz als harmloses Impfprodukt, ganz besonders wenn mehr als eine Woche nach der Impfung verlaufen ist, warnen. Es wider-



spricht diese Annahme ja schliesslich auch jeder früheren Erfahrung von der Dauer des Milztumors beim Typhus abdominalis. Differentialdiagnostisch kommen in erster Linie Influenza und Tuberkulose in Frage. Die Typhoidform hat ganz besonders mit der akuten und chronischen Spitzentuberkulose — Nachtschweisse, ausstrahlende Schulterschmerzen, subfebriler Temperaturverlauf, Magendarmbeschwerden usf. — soviel gemeinsame symptomatologische Berührungen, dass eine Differentialdiagnose nicht selten grosse Schwierigkeiten macht. Bisweilen erschweren katarrhalische Bronchiolitiden der Oberlappen beim Paratyphus die Diagnose. In allen diesen Fällen ist die dauernde Kontrolle der Milz und des serologischen Titers ausschlaggebend. Unterstützend hat sich noch die probatorische Tuberkulininjektion bewährt. Es darf schliesslich dabei auch nicht vergessen werden, dass die Inanition und die sekundäre Anämie beim chronischen Verlauf des Paratyphus B in manchen Fällen das Manifestwerden einer latenten Tuberkulose begünstigt und dass beide Prozesse nebeneinander bestehen können. Gegenüber der Annahme der Influenza (Grippe) muss auf die klinischen Ausführungen verwiesen werden. Ein derber Milztumor spricht allein mit grösster Wahrscheinlichkeit gegen Influenza oder harmlose Bronchitis. In sehr vielen Fällen wurden uns die Paratyphen als „infektiöse Darmkatarrhe" überwiesen. Solange eine bakteriologische Untersuchung nicht ausgeführt wird, ist gegen diese vorläufige Diagnose nichts einzuwenden. Im Epidemiebereich aber müssen alle derartigen Erkrankungen als infektionsverdächtig isoliert werden. Schliesslich wäre noch zu erwähnen, dass die intensiven Kopfschmerzen bisweilen zur Fehldiagnose Meningitis Veranlassung waren.

Die **Prognose** der Typhoidform ist quoad vitam absolut gut, quoad sanationem dagegen kann sie nicht ernst genug genommen werden. Eine schwere Schädigung des Organismus ist selbst bei scheinbar leichten Fällen die Regel und es bedarf ganz gewöhnlich einer vielwöchentlichen Beobachtung und Behandlung, ehe der Prozess mit Sicherheit als abgeschlossen betrachtet werden darf. Vor therapeutischen Enttäuschungen schützt die Kenntnis der Tatsache, dass eine selbst längerdauernde Periode normaler Temperaturen noch nicht den Abschluss der Infektion zu bedeuten braucht. Ich werde auf diese Frage und auf die Behandlung der Paratyphus B-Infektion a. a. O. ausführlich eingehen.

Bezüglich der **Pathogenese** der Typhoidform erscheint mir das sorgfältige Studium der klinischen Manifestationen von den

ersten Anfängen der oralen Infektion, verglichen mit den gleichzeitlichen bakteriologisch-serologischen Befunden, von ausserordentlich klärendem Wert. Die Auffassung von der Genese der paratyphösen Infektion muss sich danach zwingend an die alte v. Baumgartensche These von der Pathogenese des Typhus abdominalis lehnen: Primäre Infektion des Magendarmtraktus und dessen lymphatischen Apparates, sekundäre Infektion des Blutes. Die Annahme einer primären Blut- und sekundären Darminfektion ist hinfällig bei der niemals fehlenden initialen Gastro-entero-colitis, bis zu deren Ablauf in keinem Falle Bazillen im Blute nachgewiesen werden können. Die katarrhalische Entzündung des Magendarmtraktus geht der Allgemeininfektion stets voraus. Über den unmittelbaren weiteren Weg, auf dem die Infektion von der Schleimhaut des Darmkanales aus fortschreitet, fehlen uns bisher einwandfreie Belege. Nach Hübschmanns Fall 1 und unseren eigenen Sektionsbefunden spricht alles für die Wahrscheinlichkeit der weiteren Ausbreitung der Infektion auf dem Wege des lymphatischen Darmsystems. Dass die Infektion aber hier nicht halt macht und dass das Wesen des Paratyphus B in einer entzündlichen Beteiligung dieses Systems nicht erschöpft ist, das beweisen, meines Erachtens eindeutig, die klinischen Symptome gerade der Typhoidform: Die Klinik der Typhoidform ist durch die allgemeine Drüsenschwellung, durch die regelmässige und langdauernde Beteiligung der Milz am Krankheitsprozess und durch die niemals fehlenden Veränderungen der morphologischen Blutelemente — sowohl der weissen wie roten — charakterisiert. Es ist naheliegend, dabei an eine Miterkrankung des Knochenmarkes zu denken, obwohl darüber autoptisch nur wenig positives Material vorliegt. Merkwürdigerweise aber hat schon van Ermengem bei der bekannten Epidemie in Aertryk Paratyphusbazillen aus dem Knochenmark einer notgeschlachteten Kuh, deren Fleisch die Infektionsquelle gewesen war, gezüchtet. Für den Typhus bekannt sind in dieser Hinsicht die Forschungen Quinckes und die Befunde Fraenkels, der im Knochenmark aller Typhusleichen, gleichgültig welchen Stadiums, eigentümliche, spezifische Entzündungsherde feststellte. Wir selbst haben in zwei zur Autopsie gekommenen Fällen makroskopisch augenfällige Veränderungen des Knochenmarkes beobachtet; in beiden Fällen war intra vitam die Züchtung aus dem Blute nicht gelungen, wohl aber waren 12 Stunden p. m. Paratyphusbazillen in der Milz kulturell nachgewiesen worden. Klinisch von grösstem Interesse erscheinen mir ausserdem in diesem Zusammenhang jene eigentümlichen Gliederschmerzen zu sein, die den Charakter der Osteokopi zeigen und ganz gewöhnlich

bei der Exazerbation des infektiösen Prozesses — in zeitlichem Zusammenhang mit erneuter Milz- und Drüsenschwellung — besonders heftig und quälend aufzutreten pflegen. Alle Beobachtungen — klinische, serologische, bakteriologische und autoptische — unter einheitlichem Gesichtspunkte zusammenfassend, neige ich daher zu der Auffassung, dass wir das Wesen der paratyphösen Infektion in einer spezifischen Erkrankung des hämatopoetischen Systems — Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark — durch den Paratyphus B-Bazillus zu sehen haben. Ob dabei die Infektion dieses Systems von den Mesenterialdrüsen aus zentrifugal auf dem Lymphwege (Schottmüller) oder auf dem Blutweg erfolgt, vermag ich nach unseren Beobachtungen nicht zu entscheiden. Auf Grund unserer zeitlichen bakteriologischen Feststellungen halte ich die letztere Annahme für wahrscheinlicher. Über die letzte Ursache dieser hypothetischen Systemerkrankung komme ich über Vermutungen nicht hinaus; vorläufig mag es am wahrscheinlichsten sein, an eine chemotaktische Wirkung zu denken. Vielleicht vermag späterhin diese Auffassung von der paratyphösen Infektion auch die Tatsache zu erklären, dass bei einer zweifellos geringen Virulenz des Paratyphus B-Bazillus — etwa im Vergleich mit dem Eberth-Bazillus — der Organismus sich im allgemeinen erst nach sehr langer Dauer der Infektion zu erwehren vermag: Die Schädigung der blutbildenden Organe bedingt gleichzeitig eine Schwächung der immunisatorischen Abwehrkräfte, deren Sitz wir letzten Endes schliesslich auch in das hämatopoetische System verlegen. Im Einklang mit dieser klinisch immer und immer wieder erhärteten Tatsache steht auch die Beobachtung, dass der Ablauf der Allgemeininfektion bei der

Typhösen Form

im allgemeinen viel rascher stattzuhaben pflegt als bei der Typhoidform. Die „typhöse“ Form des Paratyphus B ist bakteriologisch charakterisiert durch den regelmässigen Befund von Bazillen im Blut fast während des ganzen Fieberstadiums, zumindest während der Zeit der schweren Allgemeinerkrankung. Das ständige Kreisen der Keime im Blut — eine Vermehrung der Bazillen in der Blutbahn ist auch bei dieser Form höchst unwahrscheinlich — bedingt die stürmischen, schweren Krankheitssymptome nach Ablauf der Inkubation und die relative Häufigkeit von Komplikationen, insbesondere der Organ-Metastasierungen. Es muss bei der Analyse der klinischen Symptome dieser Form wohl noch an eine vermehrte Endo-

toxinüberschwemmung des Organismus gedacht werden, die zu einer sehr lebhaften und rasch einsetzenden Reaktion der immunisatorischen Kräfte des Körpers Veranlassung ist. Diese ihrerseits wieder bedingt es, dass der infektiöse Prozess viel rascher zum Stillstand kommt als bei der schleichend einsetzenden und verlaufenden Typhoidform. Bei „typhösem" Beginn der Allgemeinerkrankung ist der Übergang in die Typhoidform selten, der kurzzeitige — nach Schottmüller durchschnittlich 21 tägige — Fieberverlauf dagegen die Regel. Bisweilen haben wir — ohne erkennbare Ursache — den Übergang einer schon mehrere Wochen bestehenden Typhoidform in die typhöse Form beobachtet und auch dabei wieder gesehen, dass nach mehrtägiger Exazerbation aller Krankheitserscheinungen, nach dem „typhösen" Krankheitsbilde, die schon lange ohne jede Heilungstendenz bestehende Infektion ganz rasch zum Stillstand kam und die Allgemeinerkrankung nunmehr rasch abheilte. In bezug auf die zeitliche Dauer ist die Prognose der typhösen Form demgemäss weit günstiger als die der Typhoidform, quoad vitam dagegen selbstverständlich ungünstiger. Immerhin überschreitet die Mortalität nicht die anderer Epidemien und beträgt bei uns etwa 1%. Die Klinik der typhösen Form, die wir beobachteten, entspricht durchaus den klassischen Schilderungen Schottmüllers und Rollys. Wir stimmen vor allem Rolly bei in der Angabe, dass die typhöse Form des Paratyphus B klinisch keine prägnanten Unterschiede gegenüber dem Typhus abdominalis erkennen lässt. Im Verlauf einer grösseren Epidemie ist der Fieberverlauf auch bei Typhus keineswegs so charakteristisch und regelmässig, als dass aus diesem allein sichere Merkmale gegenüber dem Paratyphus B konstruiert werden könnten. Betont muss schliesslich auch hierbei wieder werden, dass in der Inkubation auch dieser Form stets eine Gastroenterocolitis dem Beginn der Allgemeinerkrankung vorhergeht, und dass die Übergänge von der typhösen in die typhoide Form, und umgekehrt, fliessend sein können. Der Bazillenbefund im Blut ist selbstverständlich kein ausschliessliches Kriterium der typhösen Form. Die Veränderung der morphologischen Blutelemente erstreckt sich ausschliesslich auf die Leukozyten; zu einer Änderung der qualitativen und quantitativen Befunde der Erythrozyten kommt es nur beim Übergang der typhösen Form in die typhoide.

Die Inkubationsformen.

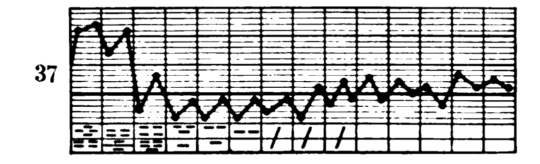
A. Die gastroenteritische Form. Nach den Ausführungen über die Typhoidform muss es als selbstverständlich erscheinen, dass



es ausserordentlich schwierig ist, die Grenze zu bezeichnen, von der ab die Magendarmsymptome der Inkubation als selbständiges Krankheitsbild aufgefasst werden können. Diese Schwierigkeit ist ein weiterer Ausdruck für die Notwendigkeit der Auffassung des Paratyphus B als eine einheitliche Erkrankung. Die Einteilung nach Formen soll daher, wie schon wiederholt betont, auch nur ein Notbehelf der Diagnostik sein. Wir verstehen nach unseren Beobachtungen unter der gastroenteritischen Form — in vollkommener Übereinstimmung mit Schottmüller, Rolly u. a. — jene klinischen Bilder der Paratyphus B-Infektion, bei der die Erkrankung ganz akut mit Leibschmerzen, profusen, unstillbaren Diarrhöen und steilem Temperaturanstieg beginnt.

Weitere, fast regelmässige Symptome dieser Form sind Schüttelfrost, Erbrechen, Herpes und — bei mehrtägigem Bestehen — die Zeichen der Wasserverarmung des Organismus. Im Vordergrund der Krankheitsäusserung stehen die klinischen Manifestationen der

Kurve IV.



akuten, diffusen Gastro-entero-colitis paratyphosa. Über den Hauptsitz der spezifischen Entzündung — Magen, Dünndarm oder Dickdarm — entscheidet die klinische Beobachtung und die Untersuchung der Fäzes. Ganz gewöhnlich pflegt der Dünndarm am stärksten beteiligt zu sein. Symptome von seiten des Magens fehlen häufiger als solche des Dickdarmes. Unsere klinischen Beobachtungen decken sich vollkommen mit denen der übrigen Autoren; es kann daher im einzelnen auf deren Arbeit verwiesen werden.

Hervorgehoben gegenüber der bisherigen Auffassung von der Gastoenteritis paratyphosa muss aber auch an dieser Stelle werden, dass das Abklingen der Darmsymptome nicht auch die Beendigung der Infektion bedeutet. Die „gastroenteritische Form" gerade erlaubt vielmehr im allgemeinen ganz eindeutig die Beobachtung des weiteren Fortschreitens der Infektion im Organismus: Nach 2—3 tägigem hohem Fieber kritischer Abfall der Temperatur, im Anschluss daran eine 2—10 tägige fieberfreie Periode, die durch einen Zustand relativen Wohlbefindens charakterisiert ist; und schliesslich der Über-

gang der Inkubation — Gastroenteritis + Nachperiode ohne Fieber — in die typhoide Form (Kurve IV). Daneben haben wir auch paratyphöse Darminfektionen beobachtet, bei denen der Krankheitsprozess mit der Heilung der lokalen Entzündung zum Abschluss kam. Nach den Erfahrungen bei Epidemien, bei denen die Infektionsquelle mit Sicherheit in infizierten Nahrungsmitteln nachgewiesen werden konnten, gehören diese abortiven, lokalen Infekte aber entschieden zu den Seltenheiten. Ein sicheres Urteil darüber lässt sich überhaupt erst nach mindestens 14 tägiger klinischer Beobachtung fällen.

B. Die dysenterische Form. Der Beginn erfolgt ohne Prodromi unter ebenso akuten und stürmischen Erscheinungen wie bei der gastroenteritischen Form.

Entsprechend der fast regelmässigen Beteiligung von Magen und Dünndarm initiales Erbrechen und eine von Beginn an schwere Störung des Allgemeinbefindens. Kritischer Temperaturanstieg, häufig mit Schüttelfrost und Herpes labialis. Kolikartige Leibschmerzen ohne scharfe Lokalisation. Von Beginn an Durchfälle und Tenesmus. Die Stühle pflegen erst bei der 2.—3. Entleerung hämorrhagisch zu werden; sie werden oft abgesetzt und sind von den Dysenterie-Stühlen anderer Genese kaum oder gar nicht zu unterscheiden. Nur während der ersten 2—3 Tage lassen sie sich von diesen häufig differenzieren durch die innige Mischung von Blut und Schleim und durch die dünnflüssige Konsistenz. Erst nach dem Abklingen der Gastroenteritis, das dem der Kolitis stets vorherzugehen pflegt, wird Blut und Schleim in groben, fetzigen Klumpen abgesetzt und unter heftigem Tenesmus entleert. Die Symptomatologie dieses Stadiums entspricht dem der Dysenterien anderer Genese.

Die Temperatur sinkt im allgemeinen am 2.—3. Krankheitstag kritisch zur Norm; nur selten ist eine Lyse. Die kolitischen Symptome bestehen aber ganz regelmässig auch in der nachfolgenden fieberfreien Periode weiter, so dass — bei späterem Eintritt in die Behandlung — ein fieberfreier Verlauf vorgetäuscht werden kann. Nach unseren Beobachtungen aber muss daran festgehalten werden, dass es keine Colitis haemorrhagica paratyphosa ohne initiale Temperatursteigerung gibt.

Der weitere Verlauf gestaltet sich nun in der Regel so, dass die hämorrhagische Entzündung der Dickdarmschleimhaut nach 4—5-tägigem Bestehen von einer nichthämorrhagischen Kolitis abgelöst wird, deren Symptomatologie keine spezifischen Merkmale erkennen lässt. Die Dauer beträgt bei sorgfältiger diätetischer Behandlung durchschnittlich 14 Tage. Rezidive sind nicht selten. Es besteht



eine ausgesprochene Neigung zur Chronizidität des Dickdarmprozesses. Prädilektionsort der chronischen Kolitis paratyphöser Genese ist das Typhlon. Die Typhlitis chronica „postparatyphosa“ ist ungemein hartnäckig. Ihre Behandlung deckt sich mit der der Typhlitis chronica anderer Genese. Von der Appendektomie kann hier selbstverständlich nichts erwartet werden; vor diagnostischen Irrtümern schützt im Epidemiebereich eine sorgfältige Anamnese und die Beobachtung der Agglutininkurve. Nach mehrwöchentlichem Bestehen der Kolitis ist aber, nach dem früher Ausgeführten, von der Agglutination nichts mehr zu erwarten. Auch bei der Dysenterieform ist das Agglutinationsphänomen zeitlich flüchtig.

Der Übergang in die Typhoidform entspricht durchaus den Verhältnissen bei der gastroenteritischen Form (siehe Kurve IV). Wie die Gastroenteritis ist auch die Kolitis selbstverständlich eine Erkrankung der Inkubation.

Je nach der Fieberdauer des kolitischen Prozesses erfolgt der Übergang in das Stadium der Allgemeininfektion entweder ohne markante Trennung oder nach einem fieberfreien Intervall. Dass die Übergänge von der gastroenteritischen zur dysenterischen Form fliessend sein können, ergibt sich aus pathologisch-anatomischen Erwägungen. Sie sind es insbesondere, wenn neben dem Dünndarm nur das Cökum Sitz der spezifischen Entzündung ist. Hervorzuheben ist noch, dass durch eine chronische Kolitis auch nach dem Abheilen der Allgemeininfektion, oft also viele Wochen nach dem Beginn, unregelmässige Temperatursteigerungen auftreten können. Nach den klinischen Befunden ist dabei die Beteiligung von perikolitischen Prozessen wahrscheinlich.

Im Stuhl ist der Paratyphus B-Bazillus während der beiden ersten Tage häufig nachweisbar (nach unseren Notizen in ca. 30% bei sehr beschränkter Plattenmethode). In späteren Stadien dagegen gelingt der kulturelle Nachweis sehr selten. Im Blut fehlt er bei der dysenterischen Form stets. Die Agglutination tritt nach 6—12 tägigem Verlaufe auf und erreicht oft hohe Werte. Die fortlaufende Beobachtung der Agglutinationswerte ist differentialdiagnostisch sehr wichtig; eine „mobile“ Agglutininkurve schliesst unter allen Umständen eine Dysenterie anderer Genese aus. Bei der grossen Flüchtigkeit des Paratyphus-Agglutinationsphänomens — im Gegensatz zum Typhus! — ist schon eine erstmalige positive Agglutination von 1:200 nach unseren praktischen Ergebnissen so gut wie beweisend für die Paratyphus B-Ätiologie einer vorliegenden Colitis haemorrhagica.

Pathogenetisches und Epidemiologie. Die Erfahrungen unseres Epidemiebereiches über die Pathogenese der paratyphösen Infektion sprechen unbedingt gegen die oft betonte Möglichkeit, die verschiedenen Krankheitsbilder von pathogenetischen Gesichtspunkten aus zu erklären: So zwar, dass die Gastroenteritis der Typus der Nahrungsmittel- bzw. Fleischvergiftung, die „typhöse Form“ der Typus der Kontaktinfektion sein sollte.

Als Beispiel diene die Beobachtung einer Endemie grösseren Umfanges, bei der die Infektionsquelle Hackfleisch von einem notgeschlachteten Rinde war: Bei den nach Genuss des Fleisches Erkrankten wurden sämtliche Verlaufsformen beobachtet. Nur ein Viertel erkrankte akut unter schweren gastroenteritischen Symptomen, bei einem kleinen Teil standen die akuten dysenterischen Erscheinungen im Vordergrund; weitaus die Mehrzahl aller Erkrankten aber war der Typhoidform zuzurechnen und überstand die Inkubation ohne nennenswerte Magendarmsymptome. Von 63 Personen, die von dem infizierten Fleisch gekostet hatten, blieben nur 14 von jeder Erkrankung verschont.

Es muss nach allem angenommen werden, dass jede Art der Infektion — Kontakt, Nahrungsmittel, Wasser usf. — auch jede Form des klinischen Paratyphusbildes hervorzurufen vermag. Dass die Zahl oder die Virulenz der aufgenommenen Keime dabei bestimmend ist, erscheint unwahrscheinlich. Man muss zur Erklärung notwendigerweise den Zustand des infizierten Organismus, die Disposition, heranziehen und an variable Wechselwirkungen zwischen infizierendem Keim und Widerstandsfähigkeit des Organismus denken, also mit Faktoren rechnen, deren Wesen wir zur Zeit noch nicht zu übersehen vermögen. Die Tatsache, dass in der warmen Jahreszeit die dysenterischen und gastroenteritischen Verlaufsweisen sich ganz dominierend häufen, weist auf die Bedeutung des Schleimhautzustandes bei der Infektion hin: Die nichtspezifischen Katarrhe des Dünn- und Dickdarmes, die gerade in den Sommer- und Herbstmonaten gehäuft beobachtet werden, mögen sehr wohl die Abwehrkraft des Magendarm-Epithels so sehr geschädigt haben, dass eine ausserordentliche Vermehrung der Keime statthat und die ersten Tage der Erkrankung absolut unter dem Zeichen der Magendarmerkrankung stehen. Die Theorie Hübschmanns, der die gastroenteritische Form als Ausdruck einer Anaphylaxie auffasst, hat für die grosse Mehrzahl aller Erkrankungen sicherlich keine Geltung: Bei der gerade im Epidemiebereich vorhandenen Möglichkeit der Reinfektion müssten sonst anaphylaktische Krankheitsbilder viel häufiger zur Beobachtung kommen. Für einen kleinen Teil der Infektionen, die im Anschluss an Nahrungsmittelvergiftungen auftreten, kann schliesslich auch noch die Theorie von der Kombinationswirkung Bazillus + vorgebildetes Toxin Geltung haben. In teilweiser Über-



einstimmung mit Hübschmanns Ausführungen wäre dabei an eine Endotoxinwirkung zu denken und anzunehmen, dass das Endotoxin schon ausserhalb des Organismus aus den Bazillen frei geworden ist. Die Möglichkeit einer solchen für die Darmschleimhaut verhängnisvollen Doppelwirkung ist dem Verständnis durch die experimentellen Ergebnisse Conradis und Bielings (Münch. med. Wochenschr., Feldärztl. Beilage, Nr. 4, 1916, S. 134) beim Gasbrand, die auffallende Parallelen erkennen lassen, nahegerückt. Unbedingt notwendig für das pathogenetische Verstehen des Paratyphus B ist sie aber nicht. Auch bei der Infektion mit dem Eberth-Bazillus sind sowohl von anderer Seite wie auch von uns dysenterische und gastroenterische Krankheitsbilder gar nicht so selten beobachtet worden.

Epidemiologisch kommt zweifellos der Kontaktinfektion die weitaus grösste Bedeutung zu. Es genügt, in dieser Hinsicht zu betonen, dass nach unseren Erfahrungen für den Paratyphus B der gleiche Verbreitungsmodus in Frage kommt wie für den Typhus abdominalis. Die Bedeutung der Bazillenträger ist hier wie dort die gleiche, ihr prozentuales Vorkommen ohne erkennbaren Unterschied. Die Paratyphus B-Infektion als Nahrungsmittelvergiftung schlechthin aufzufassen, ist nicht angängig. Die Infektion durch Nahrungsmittel, insbesondere durch Fleisch, ist nur eine der vielen Möglichkeiten; ihre Bedeutung in epidemiologischer Hinsicht tritt gegenüber der Verbreitung durch Kontaktinfektion sehr zurück. Die indirekte Rolle der Nahrungsmittel als Zwischenglied der Kontaktinfektion ist beim Typhus die gleiche wie beim Paratyphus B. Für den letzteren müssen wir wohl nur eine ums Vielfache gesteigerte Wachstumsenergie auf den natürlichen Nährboden (Fleisch, Konserven, Milch usw.) und eine wesentlich höhere Widerstandsfähigkeit gegen chemische, thermische und mechanische Schädigungen annehmen wie beim Typhusbazillus.

Wegen der Ursache der Divergenz der klinischen Beobachtungen gegenüber den früheren Befunden kommt man schliesslich über Vermutungen und Hypothesen nicht hinaus. Ich zweifle nicht daran, dass ein grosser Teil ähnlicher Verlaufsformen vor dem Krieg unter falscher Diagnose verborgen blieb und das insbesondere manche „Spitzentuberkulose ohne Befund" ätiologisch dem Paratyphus B zuzurechnen gewesen wäre. Das genaue Studium einer Schweizer Endemie, beispielsweise die durch Nahrungsmittelvergiftung entstand, lässt „typhoide" Verlaufsformen schon in auffallender Häufung erkennen. Die durch den Krieg erweiterte Kenntnis

der Pathogenese des Paratyphus B wird späterhin eine Vertiefung unseres Wissens in dieser Hinsicht ermöglichen. Immerhin bleibt auch so noch vieles ungeklärt. Dass die im Feld veränderte Lebensweise und die körperlichen Strapazen in irgend einer Weise Einfluss auf die Erkrankungsform ausüben könnten, erscheint mir unwahrscheinlich: Bei den Schwestern und Pflegern der Paratyphus-Stationen fiel dieses Argument weg; und doch erkrankten sie nicht selten und entsprechend häufig unter den Symptomen der Typhoidform. Wohl aber muss daran gedacht werden, dass schon die monovalente Typhusvakzination den Verlauf auch der paratyphösen Infektion entscheidend zu beeinflussen vermag, und dass aus der biologischen Umstimmung des Organismus die milde Verlaufsform des Paratyphus B resultiert.

Literatur.

Die meisten zitierten Arbeiten sind zusammengestellt bei

Uhlenhuth und Hübener, Der Paratyphus. Kolle-Hetsch. 1914.

Ausserdem:

F. Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87.

Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 11 u. 12.

Hübschmann, Zieglers Beiträge. Bd. 56.

Kämmerer, Münch. med. Wochenschr. Feldärztliche Beilage 1916.

E. Fränkel, Grenzgebiete. Bd. XI. H. 1.

Stuber, Münch. med. Wochenschr. 1915.

Stephan, Richard, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 21.

Lüdke und Fejes, D. A. f. klin. Med. 1913. Bd. 109.



Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses (Katharinenhospital) Stuttgart. (Direktor: Dr. K. Sick.)

Beitrag zur Bakteriologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica (Mischinfektion).

Von

Dr. med. Heinrich Fischer, Assistenzarzt.

Seit Beginn der bakteriologischen Forschung über die epidemische Zerebrospinalmeningitis sind Fälle von Mischinfektionen zwischen Meningokokken und anderen pathogenen Bakterien beschrieben worden; die allgemeine Anerkennung des Meningococcus intracellularis als Erreger der typischen epidemischen Zerebrospinalmeningitis und vieler sporadischer Fälle wurde bekanntermassen durch die Befunde dieser andersartigen Bakterien (im wesentlichen Pneumokokken, doch auch der gewöhnlichen Eitererreger) bei den verschiedenen Meningitisfällen wesentlich erschwert. In neuerer und neuester Zeit sind weitere Beobachtungen obiger Art mitgeteilt worden, so von Köhlisch (Frage, ob Mischinfektion oder Mutation), Silbergleit und v. Angerer, P. Schmidt. Echte Meningokokkensepsis ist ebenfalls in einer Anzahl von Fällen bekannt geworden (Salomon, Martini und Rothe, Švestka).

Es sei mir gestattet, folgenden in dieses Gebiet gehörenden Fall hier mitzuteilen, der klinisch und bakteriologisch ebenfalls einiges Interesse beanspruchen dürfte.

Zunächst die Krankengeschichte: 29jähriger Koch M. F. wurde am 15. November 1915 hier eingeliefert, nachdem er vor 8 Tagen ziemlich plötzlich an heftigem Kopfschmerz unter Schüttelfrost (?) erkrankt war. Die Kopfschmerzen waren zunächst auf die Partien hinter beiden Ohren und dem Nacken beschränkt, sie wurden täglich heftiger; Erbrechen bestand nicht, der Stuhl war angehalten. 2 bis 3 Wochen vorher habe er je 1 Furunkel am linken Oberschenkel und im Nacken gehabt, die rasch geheilt seien; vor 3 Jahren Gonorrhöe,

Heilung, auch in letzter Zeit keine Beschwerden beim Wasserlassen; Lues wird negiert. Heredität o. B.

Der Befund bei der Aufnahme ergab Fieber bis 40,4° in recto, schweres Krankheitsbild, fieberhaft gerötetes Gesicht, ausgesprochene Nackenstarre, Kernig beiderseits stark positiv; Pupillarreaktion normal, Sehnenreflexe ohne Abnormität, Babinski —, keine Hauthyperalgesie. Zyanose, Dyspnoe und Ödeme fehlten. Lunge: o. B.; Herz nicht verbreitert, reine Töne, regelmässige, im Verhältnis zur Tempemperatur relativ langsame Aktion (90—100), Abdomen frei, keine Milzschwellung, keine Roseola. Die Schleimhaut der Nase und des Rachens sehr sark, fast phlegmonös gerötet und geschwollen, starke blutig-eitrige Sekretion. Urin: Spuren Eiweiss, kein Zucker, einzelne granulierte Zylinder, Diazo —, keine Leukozyten, keine Gonokokken.

Vorläufige klinische Diagnose: Meningitis?, Typhus abdominalis mit Meningismus??.

Um dies gleich vorwegzunehmen, so waren alle auf Typhus mehrfach angestellten Untersuchungen negativ ausgefallen: in der mit Venenblut geimpften Bouillon wuchsen keinerlei Stäbchen, das Patientenserum agglutinierte weder Typhus, noch Para-A oder B; Diazo blieb stets negativ. Inzwischen hatte sich das Krankheitsbild auch nach anderer Richtung hin weiter entwickelt.

16./11. Aus dem Nasensekret wurden neben grampositiven Diplokokken, welche späterhin eine wesentliche Rolle spielen werden, und Streptokokken wenig gramnegative Diplokokken isoliert; kulturell wurden letztere als Meningokokken identifiziert.

17./11. Gesamtzustand derselbe wie anfangs, nur die Nackenstarre eher stärker. Temp. um 39° in ax.

1. Lumbalpunktion: 350 mm Wasserdruck, Liquor klar; chemisch: Nonne schwach +, 0,02% Albumen, ca. 0,05% Zucker, Wassermann —. Spärliches Sediment aus einzelnen roten und polynukleären neutrophilen weissen Blutkörperchen bestehend. Im Ausstrichpräparat sind keine Bakterien auffindbar.

Kultur: auf Aszitesagar kein Wachstum, auf gewöhnlichem Agar gehen 2 Kolonien von Staph. pyog. alb. an (Verunreinigung?).

Blutbouillon vom selben Tag: üppiges Wachstum grampositiver Diplokokken (Diplococcus flavus s. weiter unten).

Auch nach dem jetzigen Stand der Untersuchung vermochten wir nicht, die Diagnose Meningitis epidemica sicher zu stellen, wenn auch der positive Meningokokkenbefund in der Nase den Verdacht sehr nahe legte. Doch konnte diesem Befund, da bekanntermassen



der Meningokokkus auch bei völlig Gesunden in der Nase gefunden wird, nicht volle Beweiskraft zugeschrieben werden.

19./11. Auf die Lumbalpunktion vom 17./11. zunächst Abfall der Temperatur (37,5—38,8°), dann wieder Aufstieg und weiterer Verlauf von durchaus unregelmässigem Typus (zwischen 38° und 39°). Objektiv und subjektiv sind die menigitischen Symptome deutlich gebessert. Im Blut 7500 Leukozyten. Spezialistische Untersuchung des Nasenrachenraumes und der Nebenhöhlen durch Geh. Hofrat Dr. Krieg: schwere eitig-blutige Rhinitis, keine Nebenhöhlenaffektion.

23./11. Zunahme der meningitischen Erscheinungen, die Nasensekretion geht unter indifferenten Spülungen zurück. Unregelmässiges Fieber um 39°.

2. Lumbalpunktion: 350 mm Wasserdruck, Liquor mässig stark getrübt. Nonne: Opaleszenz, 0,08 % Albumen, Spuren Zucker. Sediment: reichlich polynukleäre neutrophile Leukozyten.

Kultur: auf Aszitesserum üppiges Wachstum desselben grampositiven Diplococcus flavus wie in der Blutbouillon vom 17./11., keine Meningokokken.

Blutbouillon: sehr viele grampositiven Diplokokken wie in der Lumbalflüssigkeit und vereinzelte kurzgliedrige Streptokokken (wurde nicht weiter verimpft).

Somit wurde heute erstmals sowohl im Blut als in der Lumbalflüssigkeit derselbe grampositive Diplokokkus festgesellt (Diagnose Sepsis?).

29./11. Im allgemeinen ziemlich unveränderter Zustand; die meningitischen Erscheinungen erfuhren keine weitere Steigerung. Temperatur zwischen 38° und 39,5° ax.

3. Lumbalpunktion: 350 mm Wasserdruck, Liquor getrübt (= 23./11.), 0,07% Albumen; im Sediment reichlich polynukleäre neutrophile Leukozyten, vereinzelte extra- und intrazelluläre grampositive Diplokokken (Dipl. flavus), keine gramnegativen Diplokokken.

3./12. Status idem, Fieber mittleren Grads, 37,9—38,3.

4. Lumbalpunktion: 330 mm Wasserdruck, Liquor weniger getrübt als am 23. und 29./11. 0,1% Albumen. Im Sediment reichlich polynukleäre neutrophile Leukozyten. Im Ausstrichpräparat ganz vereinzelte **grampositive intrazelluläre** Diplokokken.

Schalenkultur: zahlreiche Kolonien von Stap. pyog. alb., weniger zahlreiche Kolonien von grampositivem Diplococcus flavus. Dabei erstmals wenige zart-durchsichtige



Kolonien gramnegativer Diplokokken, welche durch Agglutination (bis Titergrenze 1: 320), Zuckernährböden und Tierversuch als sichere Meningokokken indentifiziert werden (s. Arbeit von A. Jaiser in Flügges Zeitschr. für Hygiene etc.)

Nachdem jetzt 14 Tage nach der Einlieferung, ca. 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung, die Diagnose epidemische Zerebrospinalmeningitis bakteriologisch gesichert werden konnte, erfolgte die entsprechende polizeiliche Meldung.

7./12. Seit 2 Tagen Infiltration am rechten Oberarm in ca. Fünfmarkstückgrösse, aus der durch Punktion einige ccm blutigen dickrahmigen Eiters entleert werden. Es finden sich nur zahlreiche Diplo- und Tetrakokken, grampositiv, die mit dem bisher in Blut, Lumbalflüssigkeit und Nasensekret vorkommenden Diplococcus flavus identisch sind.

10./12. Temp. wieder im Anstieg — 39°, unter ziemlich raschem Verfall der Kräfte.

5. Lumbalpunktion: 300 mm Wasserdruck, Liquor noch klarer als am 3./12. Albumên 0,05%. Im Sediment reichlich polynukleäre neutrophile Leukozyten, zahlreiche gram-positive Kokken.

Kultur auf Serumagar: zahlreiche Kolonien von Staph. pyog. alb., weniger zahlreiche des grampositiven Diplococcus flavus, keine Meningokokken.

Nach Ablassen entsprechender Liquormengen wurde Antimeningokokkenserum in den Lumbalsack eingespritzt, obwohl nach spontanem Rückgang der meningitischen Symptome, dem Verschwinden der Meningokokken aus der Lumbalflüssigkeit und bei der sicheren allgemeinen Diplococcus flavus-Sepsis eine Wirkung des Serums nicht mehr zu erwarten war.

15./12. Rascher weiterer Verfall. Atembeschwerden ohne nachweisbaren physikalischen Lungenbefund. Ödem am rechten Fuss mit Schmerzen in rechter Kniekehle (Thrombose?). Seit 3 Tagen Retentio urinae, Katheterismus. Urin klar, enthält Spuren Eiweiss, keine Leukozyten.

Heute gegen mittag Exitus letalis, nachdem sich morgens ganz plötzlich die vorher nur in sehr gerinem Grad vorhandenen meningitischen Erscheinungen hochgradig verschlimmert hatten: Jagdhundstellung, eingezogener Leib, Stöhnen, Schreie, motorische Unruhe.

Die von Herrn Dr. Lamparter vorgenommene Sektion ergab eine grösstenteils abgeheilte Konvexitätsmeningitis, im linken Kleinhirn am Kleinhirnbrückenwinkel einen eben in die Meningen durchgebrochenen Abszess mit dickrahmigem Eiter; das Mittelohr war beiderseits frei. Metastische



Abszesse von kleineren und grösseren Dimensionen in Lungen, Nieren, Prostata, im Unterhautzellgewebe des rechten Oberarms. Die Abszesse waren sämtlich von ziemlich gleichem Alter einen von ihnen speziell etwa als Primärherd anzusprechen, war nicht möglich. Thrombose der rechten Vena femoralis bis in die Cava inferior.

Die bakteriologische Untersuchung des Sektionsmaterials ergab folgendes:

Kleinhirnabszess: im Ausstrichpräparat viele grampositiven Diplo- und Tetrakokken (Diplococcus flavus); daneben zahlreiche gramnegative Diplokokken (Meningokokken).

Schalenkultur auf Serumagar: viele Kolonien von grampositivem Diplococcus flavus; wenige Kolonien gramnegativer Diplokokken (Meningokokken, wie oben als solche biologisch identifiziert).

Im Prostataabszess fanden sich ausschliesslich reichlichst grampositive Diplo- und Tetrakokken (Diplococcus flavus), keine Meningokokken.

Fassen wir das bisherige Ergebnis nochmals kurz zusammen, so haben wir einen unter dem Bild der Meningitis schwer erkrankten Patienten, bei welchem zu Anfang zwar im Nasensekret Meningokokken kulturell festgestellt wurden, aber in den ersten Lumbalpunktaten sowohl wie im Blut der ersten 14 Tage neben Staphylokokken ein **grampositiver** Diplococcus flavus gefunden wurde, und zwar im Lumbalsediment **extra- und intrazellulär** gelagert. Erst bei der 4. Lumbalpunktion, ca. 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung, gelingt es, in der Lumbalflüssigkeit neben dem gleichzeitig vorhandenen Diplococcus flavus den typischen Weichselbaumschen Meningokokkus kulturell nachzuweisen. Er fehlt dann wieder im 5. Lumbalpunktat, wo nur die oben genannten anderen Bakterienarten sich zeigen, um wieder in der Kultur des Kleinhirnabszesseiters neben dem grampositiven Diplococcus flavus aufzutauchen; im Prostataabszess wurde er wieder vermisst.

Ehe auf weiteres eingegangen werden soll, mögen noch die eigentümlichen biologischen und vor allem färberischen



Eigenschaften der beiden hauptsächlichst in Betracht kommenden Bakterienarten, des Diplococcus flavus und des Meningokokkus erläutert werden.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden sämtlich im bakteriologischen Laboratorium des Krankenhauses durch den stellvertretenden Vorstand Herrn A. Jaiser ausgeführt, der mir in dankenswerter Weise die betreffenden Resultate zur Verfügung stellte. Ich verweise als teilweise Ergänzung vorliegender Ausführungen auf die in der Zeitschrift für Hygiene etc. demnächst erscheinende Arbeit Jaisers.

1. Der als Diplococcus flavus bezeichnete, aus Nasensekret, Blut, Lumbalflüssigkeit, metastatischen Haut- und Prostataabszessen, sowie Kleinhirnabszess isolierte Stamm zeigte auf gewöhnlichem Agar reichliches Wachstum, die Kolonien sind rundlich, fast undurchsichtig, milchig; die Kulturen wachsen zunächst farblos, erhalten nach ca. 3 Tagen einen leichten Stich ins Gelbliche; nach ca. 3 Wochen ist das Optimum der Farbstoffbildung erreicht, und zwar ein helles gelbliches Braun; dasselbe ist toto coelo verschieden von gleichzeitig beobachteten Staph. aur.-Kulturen, ausserdem war stets die Diplokokkenform vorherrschend, in absteigendem Masse Tetraden und kurze Ketten, keine eigentlichen Haufen. Hierbei ergab nun auch die Gramfärbung ein höchst eigenartiges Verhalten. Zunächst fanden sich in den jüngsten Kulturen (wie auch schon in den meisten Ausstrichpräparaten) neben ausschliesslich grampositiven Formen auch gramnegative! Allmählich nimmt mit fortschreitendem Alter und Farbstoffbildung der Kultur die Jodfestigkeit ab; hierbei sei wohl bemerkt, dass die Kulturen makroskopisch keinerlei Verschiedenheit untereinander aufwiesen, wie z. B. von Köhlisch die aus den Kulturen von Spinalflüssigkeit nach Tierpassage erhaltenen verschiedenartigen Kolonienformen beschrieben werden (s. dessen Arbeit S. 417 ff.).

Nach Weiterabimpfung dieser gramnegativen Diplokokken tritt die Tatsache zutage, dass diese wieder teilweise in die grampositive Form zurückkehren. Auch diese gehen wiederum nach 3—4 Wochen ihrer Gramfestigkeit weiter verlustig, so dass nur ein wesentlich kleinerer Prozentsatz grampositiver Kokken übrig bleibt.

Diese wechselnde Gramfestigkeit kann ihre Ursache keinesfalls in einem Fehler der Färbetechnik haben, wie von Jaiser eingehend dargelegt wird; die grampositiven- und gramnegativen Formen kamen dicht nebeneinander in einzelnen Diplo- und Tetrakokken vor. Häufig war von einem Diplokokkenpaar das eine Exemplar blauschwarz, das andere rot!

Zu bemerken wäre noch, dass der aus dem Nasensekret gezüchtete Diplococcus flavus-Stamm nicht in dem Masse seine Jodfestigkeit verlor wie der aus Blut und Lumbalflüssigkeit gewonnene.

Eine mit 1 Öse Diplococcus flavus-Kultur intraperitoneal geimpfte Maus ging innerhalb eines Tages zugrunde.

Agglutiniert wurde der Diplococcus flavus durch Meningokokkenserum nur mit einem Titer von 1:20—1:40.

Zur Differenzierung des Diplococcus flavus vom echten Meningokokkus haben wir weiter die Vergärung von verschiedenen Zuckerarten auf Agarnährböden herangezogen. Hierbei ergab sich, dass der Diplococcus flavus Maltose, Dextrose und Lävulose vergärte, was mit dem charakteristischen Verhalten des Diplococcus flavus (in Jochmanns Lehrbuch der Infektionskrankheiten) völlig übereinstimmt.

Bei der Bezeichnung des Stammes als Diplococcus flavus sind wir daher dem Vorgange v. Lingelsheims gefolgt, der anlässlich der Untersuchung der Bakterien des Nasenrachenraums ähnliche Diplokokkenstämme beschrieben hat, wie der von uns bezeichnete. Zu bemerken ist jedoch, dass die Diplococcus pharyngis flavus-Stämme I, II, III v. Lingelsheims gramnegativ sich verhalten, ebenso wie die gleichzeitig isolierten Stämme von Diplococcus mucos, Microc. cinaereus, Diplococcus pharyng. sicc. und dass nur der Diplococcus crassus-Stamm die Gramsche Färbung annahm. Leider konnten wir einen Vergleich mit den v. Lingelsheim'schen Bakterien nicht vornehmen, da wir die betreffenden Stämme nicht erhalten konnten. Die endgültige Vergleichung werden wir einer späteren Zeit vorgehalten.

2. Der Meningococcus intracellularis Weichselbaum wuchs stets in den charakteristischen feinen, durchsichtigen, leicht graugefärbten Kolonien mit glattem Rand, rundlich von höchstens 3 mm Durchmesser. Das Kondenswasser war nicht diffus getrübt, es schieden sich vielmehr einzelne bröckelige Massen am Boden ab.

Sämtliche Kulturen zeigten nach 8—10 Tagen anstatt der ursprünglichen streng allgemeinen Gramnegativität vereinzelte grampositive Formen und reichliche gramnegative Zerfallmassen neben intakten Gram-Diplokokken. Eine Verunreinigung mit Diplococcus flavus ist nach Kultur und Präparat auszuschliessen.

Die beiden Bakterien Diplococcus flavus und Meningokokkus waren in bezug auf ihre Grösse einander annährend gleich.



Der Satz von der ausschliesslichen Grampositivität oder Negativität eines Bakteriums darf seit längerer Zeit bekanntlich nicht mehr als unbedingt gültig bezeichnet werden. Jeder Untersucher kennt die Tatsache, dass unter so und soviel Exemplaren, z. B. eines Staphylokokkus oder ähnlichen fast stets sich einzelne gramnegative Exemplare finden. Lehmann-Neumann heben diese Gramveränderlichkeit ebenfalls ganz besonders hervor und sehen die Ursache dieser Befunde verschiedener Untersucher — neben verschieden langem Differenzieren des Präparats in Alkohol — in Benützung verschieden alter Kulturen: dabei kommen jedoch auch Stämme ein und derselben Art vor, welche sich gegen Gram verschieden verhalten. Die etwaige Ursache einer verschieden langen Alkoholdifferenzierung fällt bei unseren Untersuchungen fort; in ein uud demselben Präparat befinden sich nebeneinander die verschiedenen grampositiven und gramnegativen Formen. Auf der anderen Seite ist bei uns der Färbbarkeitsunterschied verschieden alter Kulturen sehr deutlich hervorgetreten, wie schon ausgeführt worden ist. Übrigens hat neuerdings Aschoff bezüglich des Gasödembazillus genau dieselben färberischen Differenzen insbesondere vom Alter der Kultur abhängig beobachtet.

In Berücksichtigung dieser Verhältnisse und ausgehend von dem klinisch stets anzustrebenden Grundsatz, formverschiedene Erscheinungen möglichst auf eine Ursache zurückzuführen, erhob sich selbstverständlich auch für uns die Frage: Mutation des Meningokokkus im Sinne Bärthleins oder Mischinfektion mit Meningokokken und dem als Diplococcus flavus bezeichneten Kokkenstamm. Köhlisch hat auf Grund der kulturellen Untersuchungen seines Falls und Beobachtung des Herauswachsens von kulturell und färberisch verschiedenen Kolonien, welche zum Teil seinem aus dem Kniepunktat erhaltenen Streptokokkus durchaus ähnlich waren, aus ein und derselben Meningokokkenaussaat sich mehr für die Wahrscheinlichkeit der Mutation des Meningokokkus entschieden, wobei er eine Mutante organspezifisch auf die Meningen wirkend ansieht, die andere als allgemein pathogen. Ob wir Köhlisch auch bei unserem Fall in der Annahme einer mehr oder minder wahrscheinlichen Mutation des Meningokokkus folgen dürfen, soll kurz diskutiert werden. Wir wollen die für die eine und andere Annahme sprechenden Momente einander gegenüberstellen.

Für die Annahme einer Mutation könnte sprechen:

1. Die ausserordentliche morphologische Ähnlichkeit der beiden Bakterientypen; beide sind annähernd gleich gross, sie kommen fast ausschliesslich in Diplo- und Tetrakokkenverbänden zu Gesicht, beide verhalten sich der Gramfärbung



gegenüber wechselnd. Von beiden kommen grampositive und Gramnegative Formen vor, allerdings von entgegengesetzten Normalfärbungen ausgehend.

2. Grampositive Meningokokken sind nach Jäger — seine Befunde dürften nach den neueren Untersuchungen kaum mehr dem früheren Zweifel begegnen — Weil, Neubauer u. a. wohlbekannt, desgleichen auch aus neueren Untersuchungen von Kolb (zitiert nach Lehmann-Neumann). Von letzteren ausgehend hätte man sich wohl für berechtigt halten können, die in der 3. und 4. Lumbalpunktion vom 29./11. und 3./12. extra- und intrazellulär gelagerten grampositiven Diplokokken als grampositive Meningokokken anzusprechen und damit die gegenwärtig militär-hygienisch wichtige Diagnose auch dieses anscheinend sporadischen Falls früher zu stellen. Dies wäre um so statthafter gewesen, als — wie die uns leider erst nachträglich zu Gesicht gekommene Arbeit Köhlischs bemerkenswerterweise ergibt — unser Diplococcus flavus-Stamm in allem seinem Kniestreptokokkus (den er auch aus Meningokokkenaussaat wachsen sah) fast aufs genaueste gleicht, ja vielleicht mit ihm identisch ist (grampositive Diplo- und Tetrakokkenform, kurze Ketten, Kolonienform).

Diese von Köhlisch beobachtete Mutation selbst haben wir nicht gesehen; wir haben allerdings seine Versuchsanordnung (Tierpassage) mangels rechtzeitiger Kenntniss seiner Arbeit nicht nachahmen können.

Gegen die Annahme einer Mutation und für das Vorliegen einer Mischinfektion darf folgendes angeführt werden:

1. die grundsätzliche dauernde Verschiedenheit der kulturellen Eigenschaften des Diplococcus flavus und des Meningokokkus;

2. das Zusammenvorkommen dieser beiden mit noch anderen wohlbekannten Bakterien (Staph. pyog. alb.) in derselben Lumbalflüssigkeit, also sonstige typische Mischinfektion in unserem Fall;

3. der niedere Agglutinationstiter von Meningokokkenserum für diesen Diplococcus flavus, obwohl dieser geringe Titer nicht mit aller Bestimmtheit gegen die Annahme sprechen würde, dass der Diplococcus flavus etwa ein andersartiger besonderer Meningokokkenstamm wäre (vergleiche die häufige schwache Mitagglutination von Paratyphus A und B bei Originaltyphus). Wir möchten deshalb eine gewisse biologische Verwandtschaft des Diplococcus flavus und des Meningokokkus nicht ausschliessen.



4. Der Diplococcus flavus vergor Maltose, Lävulose und Dextrose, der Meningokokkus nur Maltose und Dextrose.

5. Es sind reichlich Beobachtungen bekannt, in welchen sichere Mischinfektionen des Meningokokkus mit anderen Bakterien nachgewiesen sind, so zuletzt von Silbergleit und v. Angerer und P. Schmidt. Bemerkenswert ist, dass erstere die Meningokokken ebenfalls ausschliesslich im Lumbalpunktat gefunden haben, dagegen sowohl aus Venenblut als Lumbalflüssigkeit und Gehirneiter (wie in unserem Fall) neben Streptokokken ein grampositiver Diplokokkus gezüchtet werden konnte, welcher der Beschreibung nach mit unserem Diplococcus flavus ausserordentliche Ähnlichkeit besitzt, vielleicht identisch ist. P. Schmidt fand den Meningokokkus neben den Pneumokokken ebenfalls nur in der Lumbalflüssigkeit, im Blut nur den Pneumokokkus. Also auch hier die Meningokokken nur auf das spezifische Organ beschränkt, der Pneumokokkus (wie der Diplokokkus bei Silbergleit und v. Angerer) allgemein septisch infizierend. Die Analogie mit unserem Fall liegt auf der Hand.

Wie P. Schmidt mit vollem Recht hervorhebt, dürfte die Verschleppung der Bakterien aus dem Nasenrachenraum zu den Meningen wohl gewöhnlich auf dem direkten Weg durch Schleimhaut, Knochen, Dura etc. erfolgen. Die Infektion der Meningen mit mehreren in der Nasenschleimhaut wuchernden Bakterien zugleich (eventuell auch nacheinander) dürfte damit ebenfalls dem Verständnis nicht übermässige Schwierigkeiten bereiten. Wir kennen, nebenbei bemerkt, speziell aus unserem Krankenhaus einige Fälle, wo bei schweren Nasenrachenraumkatarrhen und Siebbeineiterungen (in einem speziellen Fall war der Abfluss des Siebbeineiters durch grosse Polypen stark behindert) ausgesprochen meningitische Reizerscheinungen aufgetreten sind, welche als toxisch zu erklären waren, die dann nach Behebung der Ursache (im obigen Fall nach Entfernung der Polypen) restlos zurückgingen.

Solche Fälle dürften auch sonst wohl schon beobachtet worden sein.

Sehr bemerkenswert als zu diesem Gebiet gehörig ist die Arbeit R. Stephans über einen wohlcharakterisierten gramnegativen Diplokokkus als Erreger eines als akuter Meningismus bezeichneten Krankheitsbildes, dem, wie der Autor nicht mit Unrecht vermutet, manche Fälle ungeklärten Fiebers (ebenso mancher Fall des missbräuchlich „Influenza" bezeichneten Krankheitsbildes, der Verfasser) beizuzählen seien dürften. Leider war mir beim Abschluss vorliegender Arbeit die angekündigte genaue bakteriologische Differenzierung durch Harzer und Lange noch nicht zugänglich.



Auf Grund vorstehender Überlegungen und nach Vorgang anderer Autoren glauben wir, wenigstens was unseren Fall betrifft, die Frage Mutation oder Mischinfektion mehr nach der Richtiung der letzteren entscheiden zu müssen. Wir sind uns jedoch vollkommen bewusst, dass bei der relativen Neuheit und Unbekanntheit des Gebiets und dem naturgemässen Mangel einschlägiger eindeutiger Untersuchungen nichts apodiktisch Sicheres ausgesprochen werden darf. Es erschien uns aber wertvoll, vorstehenden Fall zur weiteren Kenntnis zu bringen und die aufsteigenden Vermutungen zu äussern, um zur systematischen Weiterforschung und zielvollen bakteriologischen Verwertung gerade derartiger, besonders seuchenhygienisch wichtiger Fälle weitere Anregung zu geben; in diesem Sinn darf die Veröffentlichung jedes, wenn auch an sich das Gebiet nicht vollkommen klärenden Falls einen gewissen Anspruch auf Berechtigung machen.

Zusammenfassung.

1. Beschreibung eines Falls von Meningitis cerebrospinalis epidemica, in welchem neben dem nur in den Meningen lokalisierten klassischen gramnegativen Meningococcus intracellularis Weichselbaum speziell ein hauptsächlich grampositiver als Diplococcus flavus bezeichneter Mikroorganismus aufgefunden und kulturell festgelegt wurde, der im Gegensatz zum Meningokokkus eine allgemein septischpyämische Infektion hervorgerufen hat.

2. Auffallendes wechselndes Verhalten sowohl des Diplococcus flavus als in geringerem Masse des Meningokokkus gegenüber der Gramfärbung, im wesentlichen wohl von dem Alter der Kultur abhängig.

3. Gegenüberstellung der im besonderen Fall vorliegenden Momente für und wieder eine Mutation des Meningokokkus im Sinne Bärthleins und Köhlischs. Die Frage wird mit einem grösseren Grad von Wahrscheinlichkeit gegen eine Mutation zu entscheiden sein; doch muss bei der noch herrschenden Unsicherheit auf diesem Gebiet vorläufig mit Zurückhaltung geurteilt werden.



Literatur.

1. Aschoff, L. etc., Zur Frage der Ätiologie und Prophylaxe der Gasödeme. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 17.
2. Jäger, H., Die Cerebrospinalmeningitis als Heeresseuche (Monographie). Berlin 1901.
3. Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin 1914.
4. Köhlisch, Bakteriologische Befunde bei seinem Fall von Meningokokkensepsis etc. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten 1915, Bd. 80, S. 404 ff.
5. Lehmann-Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie. Lehmanns med. Handatlanten Bd. X, 4. Aufl., 1907.
6. Schmidt P., Pneumokokken- und Meningokokkenmeningitis nach Schädelbasisfraktur. Deutsche med. Wochenschr. 1916, 5.
7. Silbergleit und v. Angerer, Klinische und bakteriologische Beobachtungen bei Meningitis epidemica etc. Deutsche med. Wochenschr. 1916, 1.
8. Stephan, R., Über eine unter dem Bild des Meningismus verlaufende Allgemeininfektion mit gramnegativen Diplokokken. Deutsche med. Wochenschr. 1916, 19.
9. Švestka, Vl., Meningokokkensepsis. Wiener klin. Wochenschr. 1915, 48.

Die Beziehungen des Ikterus epidemicus zum Ikterus catarrhalis und zur Weilschen Krankheit.

Von

Dr. Franz Ickert,

z. Z. im Felde.

Im Januar 1916 wendet sich Weil in einem offenen Briefe an die Deutsche medizinische Wochenschrift mit der Klage, dass eine grosse Anzahl von Ikterus-Fällen unter der Flagge „Weilsche Krankheit" segelten, obwohl sie ausser dem Ikterus nichts mit dem von ihm (Weil) 1886 veröffentlichten Krankheitsbilde gemeinsam hatten. Gemeint sind die zahlreichen Beschreibungen von Epidemien von Gelbsucht ohne Fieber, von gehäuftem Auftreten von katarrhalischem Ikterus usw. — für sie hat Cockayne [nach Doerr und Russ (5)] die Bezeichnung „Icterus catarrhalis epidemicus", für die Weilsche Krankheit aber den Namen „Icterus infectiosus" vorgeschlagen. In Ermangelung einer besseren Bezeichnung und genauerer ätiologischer Kenntnisse hat man im allgemeinen diese Namen angenommen. Andere Forscher aber, z. B. Hecker und Otto (7), zeigen, dass solche fieberlose Ikterusfälle häufig einer Epidemie von echter Weilscher Krankheit vorausgehen und auch in die einzelnen Epidemien eingestreut sind, derart, dass man sie von den betreffenden Epidemien nicht abtrennen kann. Sie machen daher keinen Unterschied zwischen dem epidemischen und infektiösen Ikterus und handeln alle Ikterusepidemien unter der Bezeichnung „Weilsche Krankheit" ab. So steht zurzeit Ansicht gegen Ansicht. Wir wollen versuchen, die Berechtigung dieser Gegensätze zu prüfen und an der Hand einer Anzahl von uns beobachteten zusammenhängenden Ikterusfällen und mit Hilfe der allerdings sehr umfangreichen Ikterus-Literatur die Beziehungen des Icterus epidemicus zum katarrhalischen Ikterus und zur Weilschen Krankheit zu klären.



Unsere Fälle [1]).

Über die hier beobachteten Fälle selbst folgendes. Von Ende Februar 1915 bis Mai 1916 kamen in den beiden hiesigen Krankenanstalten eine Anzahl Gelbsuchtsfälle zur Behandlung, welche zu ca. 90% ein und dieselbe Truppengattung betrafen. Es handelte sich bei diesen 90% ausschliesslich um Leute, welche meist im Freien Dienst taten in benachbarten Orten, welche in den feuchten Tälern eines Stromes und seiner Nebenflüsse gelegen sind. Die Leute erkrankten zum Teil plötzlich, zum Teil allmählich an Mattigkeit, besonders in den Beinen, Kopfschmerzen, Druck in der Magengegend, zum Teil an Schüttelfrost, Schwindel, zum Teil an Übelkeit, an Aufstossen, Appetitlosigkeit, zum Teil an Erbrechen und Verdauungsstörungen; nach 1—2 Tagen, seltener nach 7—8 Tagen oder 14 Tagen trat Ikterus mit seinen Folgeerscheinungen hinzu; die Temperatur war meist nicht oder nur wenig erhöht — kurz, die Kranken boten mehr oder minder das Bild des katarrhalischen Ikterus dar. Bekanntlich definiert man den katarrhalischen Ikterus als Stauungskatarrh infolge Verlegung der Gallenwege durch Schleimhautschwellung in der Hauptsache im Anschluss an Magen- und Darmkatarrhe. Auf Grund dieser Definition müssen wir auf die einzelnen Symptome unserer Kranken noch etwas genauer eingehen.

Der Anschluss an einen Magen- oder Darmkatarrh scheint bei unseren Fällen nicht häufig zu sein. 50% der Fälle zeigte Appetitlosigkeit, 60% epigastrisches Druckgefühl, je 30% davon beides zugleich, ca. 15% der Fälle hatten Übelkeit und Erbrechen, 16% Verstopfung von Anfang an, 3 oder 4 klagten über Durchfälle. 17% hatten überhaupt keine der genannten Symptome. Um nun die Frage des initialen Magen- und Darmkatarrhes oder die Frage des sog. „Duodenalpfropfes", welcher die Papilla duodeni in solchen Fällen verstopfen soll, noch mehr zu klären, haben wir in 7 der prägnantesten Fälle mit Hilfe des Grossschen Schlauches (Technik bei v. Lipmann und Holzknecht [17]) den Kranken Duodenalsaft in verschiedenen Stadien der Erkrankung entnommen und ihn selbst bakteriologisch untersucht (ohne bestimmtes Ergebnis), im übrigen aber mikroskopisch und auf Fermente von Herrn Geheimrat Schmidt in Halle prüfen lassen. Herr Geheimrat Schmidt, welchem ich an dieser Stelle Dank für seine Liebenswürdigkeit sage, teilte uns mit, dass in den eingesandten Duodenalsäften die Pankreasfermente sich als normal nachweisen liessen, dass aber die Säfte weniger Galle als normal enthalten hätten; es wäre kein Zeichen vorhanden, welches die Annahme einer Erkrankung der Duodenalschleimhaut rechtfertigen liesse. — Also kommt für unsere Fälle der sog. „Schleimpfropf bei Duodenalkatarrh", nach Naunyn (20) „eine Reliquie aus alter frommer Zeit", als Ausgang der Gelbsucht weniger in Betracht, der

---

[1]) Für ihre Überlassung zur Bearbeitung Herrn Dr. Voss und für die Hilfe bei dieser Arbeit Herrn cand. med. Zabel besten Dank!

Ikterus erscheint weniger als eine blosse Folge eines Duodenal- oder Magen- und Darmkatarrhes.

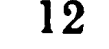
Wichtiger ist uns die initiale Mattigkeit, Schwäche in den Beinen bei etwa $^{2}/_{3}$ der Kranken, initiale Kopfschmerzen in $^{1}/_{6}$ der Fälle, bei $^{1}/_{4}$ der Fälle Beginn mit Schüttelfrost (initiale Cholangitis?), mehrmals beobachteten wir Schwindel als Initialerscheinung: alles Symptome, welche mehr auf eine Allgemeinerkrankung, auf eine allgemeine Infektion hinweisen.

Als Wirkung des ikterischen Blutes auf das Nervensystem ist wohl das häufige Auftreten von Juckgefühl in den späteren Stadien der Krankheit aufzufassen (echter Pruritus nach Quincke und Hoppe-Seyler). In über $^{2}/_{3}$ der Fälle sahen wir bald nach dem Beginn erhebliche Pulsverlangsamung. Dieses Symptom, nach Weinbrand eine Folge der Wirkung der Gallensäuren auf den Vagus, findet man nach Hoppe-Seyler weniger bei Ict. cat., nach den neueren Berichten aber recht häufig bei Ict. infect. — Der Temperaturverlauf entspricht dem katarrhalischen Ikterus: oft zu Anfang kleine oder auch keine Steigerungen, einmal allerdings bis 39,6, später subnormale Temperatur. Im weiteren Verlaufe sahen wir öfter kleinere und grössere Zacken oder kurze Fieberperioden, auf welche wir weiter unten noch genauer eingehen werden. — $^{1}/_{6}$ der Fälle wiesen Zeichen von kürzer oder länger anhaltender Nierenschädigung auf: Ausscheidung von Eiweiss, hyalinen und granulierten Zylindern, Nierenepithelien und Leukozyten — für katarrhalischen Ikterus durchaus nichts Fremdartiges. — Überaus häufig sahen wir in unseren Fällen Haut- und Schleimhautblutungen als Anzeichen einer leichten hämorrhagischen Diathese — für Ict. cat. eine seltene Erscheinung. Sie gilt eher als Andeutung einer Allgemeinerkrankung und wird für die Fälle Weilscher Krankheit der jüngsten Zeit besonders hervorgehoben. — Schleimhautschwellungen (Mund, Zahnfleisch, Rachen) sahen wir häufig. In der Literatur werden sie wenig mit Ict. cat. in Verbindung gebracht, jedoch Hecker und Otto verzeichnen solche Schwellungen für ihre Fälle Weilscher Krankheit. Als Folge solcher Schleimhautschwellungen betrachten wir auch Symptome wie Brennen beim Wasserlassen oder sogar schleimiger Ausfluss aus der Harnröhre, was wir zwei- bzw. einmal zu Beginn bzw. auf der Höhe der Krankheit beobachteten, ohne dass Gonokokken gefunden wurden. Wir verweisen dabei auf Parallelfälle von Knauth (13) und Hecker und Otto (7) für Weilsche Krankheit, auf die Fälle von Hennig (8) für epidemischen Ikterus.

Die Leber war in $^{3}/_{4}$ der Fälle vergrössert, bisweilen schon die ersten Tage. Leberschwellung bei katarrhalischen Ikterus gilt Quincke und Hoppe-Seyler (23) als ein Zeichen stärkerer Infektion, für Ict. inf. und epid. ist sie typisch. Die Milz war nur in 3 Fällen palpabel.

Das Bilirubin verschwand im Durchschnitt aus dem Urin nach 26,4 Tagen, aus dem Stuhl nach 22,7 Tagen. Entsprechend verhielt sich die Gelbfärbung der Haut. — Auffällig war häufig der abnorme Gewichtsverlust (bis zu 20 kg). — Alimentäre Lävulosurie fanden wir nur in den schwersten Fällen.

Merkwürdig verhielten sich die Krankenseren gegenüber der Wassermannschen Reaktion. Das Serum der letzten Kranken prüften wir systematisch nach der Wassermannschen Reaktion und fanden 4 mal in der 2. oder 3. Krankheitswoche eine vorübergehende leichte Hemmung der Hämolyse (± bis ++), ohne dass Lues in der Anamnese nachgewiesen werden





konnte; 2 mal fanden wir ++++, hier allerdings bei zweifelhafter Lues-Anamnese. Der eine dieser beiden ++++ Fälle wurde nach dem Beginn einer antiluetischen Kur erst wieder negativ. Über die Wassermannsche Reaktion bei Ikterus sind die Literaturangaben nicht zahlreich. Weder Hecker und Otto, noch Hübner und Reiter, noch Uhlenhuth und Fromme sind für die Weilsche Krankheit zu brauchbaren Resultaten gelangt. Für das Gelbfieber sind die Verhältnisse auch noch unklar. Zu beachten sind aber die Angaben von Kaplan (12), welcher bei einer Serie von 18 gallehaltigen Seren in jedem Falle eine positive Wassermannsche Reaktion erhielt; ferner die Angaben von Röhrmann (24), welcher nachwies, dass im allgemeinen das Serum bei positiver Reaktion mehr Cholesterin enthalte als bei negativer; die Angaben von Citron (32) und von Scheidemantel (26), dass ikterische Seren eine starke Eigenhemmung haben usw., endlich die Untersuchungen von Sachs (25), Browning, Cruickshank und Gilmoor (4), welche Cholesterinzusatz zu den Antigenen als vorteilhaft und praktisch für die Anstellung der Wassermannschen Reaktionen empfahlen.

Hämatologische Blutuntersuchungen zeigten, dass häufig zu Anfang eine ganz geringe Leukopenie bestand. Die Zahl der roten Blutkörperchen vermindert sich bei lange bestehendem Ikterus beträchtlich. Im übrigen konnte bei allen untersuchten Fällen ein Ikterus auf hämolytischer Basis ausgeschlossen werden (nach der Methodik von Chauffard und Troisier [31]). Die Eosinophilen schienen nach anfänglicher Verminderung (bis auf 1,0%) nach Ablauf der Krankheit vermehrt zu sein (bis 7,3%).

Auffällig ist die Tatsache, dass ungefähr in der 2. und 3. Krankheitswoche bei den meisten Kranken der Komplementgehalt des Serums im Vergleich zu denjenigem gesunder Personen vermindert war. Darüber in einer besonderen Arbeit.

Fassen wir noch einmal zusammen, so hatten wir es mit einer Anzahl örtlich zusammengehöriger Fälle von Gelbsucht zu tun, von welchen jeder zunächst als ein Fall von Ict. catarrhalis imponierte, aber das Hervortreten der Allgemeinsymptome, der Leberschwellung, der Nephritis und das Zurücktreten des initialen Magen- und Darmkatarrhes drücken der ganzen Gruppe einen besonderen Stempel auf, so dass die Gesamtheit der Fälle nicht mehr dem katarrhalischen Ikterus entspricht, vielmehr den Eindruck einer Allgemeinerkrankung oder einer Infektionskrankheit macht.

Wir haben bei der Besprechung der Symptome schon öfter auf die Beziehungen unserer Fälle zur Weilschen Krankheit hingewiesen. Wenn auch Weil jetzt noch streng an seinen 1886 veröffentlichten Richtlinien festhält: „eine eigentümliche, mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit", so haben doch die zahlreichen Epidemien von echtem Ict. infectiosus seit der Erscheinung von Weils Aufsatz gelehrt, dass im Verlaufe ein und derselben Epidemie leichte und leichteste Fälle mit wenig ausgesprochenen Symptomen, ja sogar solche ohne Ikterus



vorkommen, ohne dass man die Berechtigung hat, diese weniger charakteristischen Fälle aus der Epidemie auszuscheiden. Gerade die Fälle, über welche Hübner und Reiter (10), Uhlenhuth und Fromme (27), Beitzke (2), Herxheimer (9) bei Gelegenheit der Beschreibung der Spirochaeta nodosa berichten, gehen mit sehr geringer Milzschwellung oder sogar ohne sie einher.

Abgesehen von der Schwere der Erkrankung (bei uns hat sich z. B. kein Todesfall ereignet) weichen die Krankheitsbilder unserer Gruppe nur in zwei Punkten von der Weilschen Krankheit ab: in bezug auf die Jahreszeit des Auftretens und in bezug auf das Verhalten der Temperatur.

Ikterusepidemien und Jahreszeit.

Zunächst der erste Punkt. Unsere Fälle treten über das ganze Jahr 1915 hin auf, lassen die Monate Juni und Juli fast unberührt; dagegen häufen sich die Fälle im Dezember und Januar (1915/16), dann klingen sie ab. Im allgemeinen hat man die Epidemien von Gelbsucht ohne Fieber (= Ict. cat. epid.) in den Wintermonaten beobachtet, die Weilschen Fälle aber in den heissen Sommermonaten, so dass Doerr und Russ (5) sogar das Auftreten in einer bestimmten Jahreszeit als ein Attribut der betreffenden Krankheitsform ansehen: den Winter für den Ict. epid., den Sommer für den Ict. infect. Aber gerade in der Literatur des letzten Jahres sieht man, dass diese Regel nicht immer stimmt: Benczurs (3) Fälle von Ict. epid. ziehen sich vom Juli bis zum Winter hin, und die Weilschen Fälle von Krumbein und Frieling (15) ereigneten sich gerade um die Jahreswende; auch die grosse von Müller-Würzburg (19) beschriebene Epidemie fällt in die Monate November und Dezember 1915. Infolgedessen machen bereits Hecker und Otto (7) keinen derartigen prinzipiellen Unterschied wie Doerr und Russ und sprechen nur von Sommer- und Winterepidemien von Ict. infect.

Das Verhalten der Temperatur.

In bezug auf die Temperatur unterscheiden sich unsere Fälle von der Weilschen Krankheit, wie schon bemerkt, durch das Fehlen des Fiebers; nur ein Fall begann mit einer Temperatursteigerung bis 39,6.

Weil (29) gibt für seine Fälle an, dass nach 5—8 Tagen hohem Fieber die Temperatur abzufallen pflege, aber nach 1—7 tägiger Apyrexie erneutes Fieber aufgetreten sei in Form eines Nachfiebers oder Fiebernachschubs, von anderen „Rezidiv“ genannt. Diese „Rezidive“ werden von Chauffard (23) (die Franzosen kennen das Weilsche Krankheitsbild schon länger) als charakteristisch für den infektiösen Ikterus bezeichnet; Hecker und Otto fanden solche Rezidive bei 30% ihrer Fälle; Doerr und Russ geben als Grenzzahlen 10—50% an. Wegen dieser Nachfieber oder rezidivartigen Temperatursteigerungen wurde die Krankheit von Griesinger (zitiert nach 23), welcher schon 1856 das Krankheitsbild in Ägypten fand, als zur Febris recurrens gehörig betrachtet, aber Kartulis und Diamantopolus trennte sie vom



Febr. recurr. ab als Typh. biliosus und rechneten sie mit Fiedler zum Weilschen Symptomenkomplex, weil man die Spirochaeta Obermeieri im Blute der Kranken nicht fand. (Es ist ein wunderbarer Zufall, dass jetzt Hübner und Reiter und Uhlenhuth und Fromme tatsächlich eine Spirochaeta als Erreger dieser Krankheitsform gefunden haben.)

Hecker und Otto (7) weisen an ihren Fällen nach, dass an Stelle des ausgesprochenen Rezidivs auch eine leichte Steigerung der Temperatur auf 38° am 12. oder 13. Tage treten kann und fassen das als direkt typisch für die Weilsche Krankheit auf. Auf Grund dieser Beobachtung von Hecker und Otto haben wir die veröffentlichten Fälle von Weilscher Krankheit noch genauer analysiert. Wir notierten die Tage, an welchen der Typus der Temperaturkurve sich in dem Sinne ändert, dass Steigerungen der Temperatur auftreten, wenn auch nur geringfügiger Natur, einige $^1/_{10}$ Grade, z. B. wenn sich die subnormal gewordene Temperatur plötzlich wieder über 37° erhebt. Hiervon einige Beispiele.

Knauth (13), Fall 1: Anstieg der Temperatur am 12. VII. und 25. VII. = 1. und 13. Tag.
Fall 5: Anstieg der Temperatur am 17. VII. und 31. VII. = 1. und 14. Tag.

Leick (16), 1. Fall 1897: Fieber bis 13. Tag, Fieberzacke wieder am 20. Tag.
2. Fall 1897: 1. Tag Fieber, dann lytischer Abfall, Fieberzacke wieder am 12. und 13. Tag.
Fall von 1898: Rezidiv am 19. Tag.

Hecker und Otto (7): Nach der Entfieberung Wiederanstieg der Temperatur über 37,0 mit nachfolgendem Abfall

in Kurve	1	am	5. (6.)	u. 23.	Tag		
„ „	4	„	5.	u. 11.	„		
„ „	7	„	12.	u. 20.	„		
„ „	9	„	7., 15.	u. 22.	„		
„ „	10	„	13.	u. 21.	„		
„ „	11	„	13.	u. 31.	„		
„ „	12	„	15.	u. 23.	„		
„ „	14	„	19.	u. 23.	„		
„ „	16	„	19.	u. 29.	„		
„ „	19	„	14.	u. 20.	„	usw.	

In dieses Zahlengewirr kann man weniger Ordnung bringen mit Hilfe der Zahl 12—13, wie Hecker und Otto, als mit Hilfe der Zahl 6 (—7), indem das Rezidiv nach 6—7 Tagen oder einem Vielfachen davon auftritt, manchmal genau am 6., 12., 18., 24., 30. Tag oder einen Tag früher am 5., 11., 17., 23., 29. Tag oder auch einen, höchstens zwei Tage später. Wir werden weiter



unten sehen, dass diesen sechs Tagen oder dem Vielfachen davon tatsächlich eine erhebliche Bedeutung zukommt.

Wir haben unsere Fälle auch nach solchen Temperatursteigerungen nachgesehen. Zur Demonstration greifen wir einige Fälle heraus und verzeichnen die Tage, an welchen die Temperatur beginnt, sich über 37,0 zu erheben, um nach einigen Tagen wieder herunterzugehen, während sie im übrigen subnormal ist:

in	Fall	a	am	18. u. 29. Tag
„	„	b	„	19. Tag
„	„	c	„	17. „
„	„	d	„	18. „
„	„	e	„	8., 14., 24. u. 29. Tag
„	„	f	„	18. u. 24. Tag
„	„	g	„	13., 18., 24. u. 31. Tag
„	„	h	„	25. Tag
„	„	i	„	17. u. 23. Tag
„	„	k	„	13., 22. u. 29. Tag
„	„	l	„	6., 12. u. 18. „
„	„	m	„	13. u. 20. Tag.

Wir finden, dass die Tage, wo die Temperatur sich im aufsteigenden Sinne ändert, wieder um ungefähr sechs Tage oder ein Vielfaches davon auseinanderliegen; manchmal treten die Steigerungen einen Tag später, manchmal einen Tag früher auf.

Die Literatur verzeichnet nur wenige Fälle von Ict. epidemicus mit genauen Temperaturangaben, weil eben meist kein Fieber vorhanden ist und die kleinen Steigerungen übersehen werden, wenn man nicht gerade danach sucht. Immerhin ist bemerkenswert, dass ein Fall von Weissenberg (30) 7 Tage nach Beginn 37,1 hatte, sonst aber mit subnormaler Temperatur verlief. Ein anderer Fall hatte Anfang Oktober 1910 Frösteln und Schmerzen in der Lebergegend, am 6. Oktober zeigte sich Ikterus bei leicht geschwollener Leber und Milz, am 10. Oktober war der Ikterus verschwunden; in der Nacht zum 21. Oktober erneut Schüttelfrost mit Erbrechen und Gelbsucht, also Rezidiv knapp 3 Wochen nach Krankheitsbeginn. Bauermeister (1) beschreibt Fälle von Insektenstich-Ikterus, wo Rezidive nach ca. 2 Wochen auftraten. Trotz der wenigen Beispiele aus der Literatur ergibt sich, dass nicht nur unsere Gruppe von epidemischem Ikterus, sondern wahrscheinlich ein grosser Teil solcher Fälle mit der Weilschen Krankheit ein sehr wichtiges Symptom gemeinsam hat: die alle 5—7 Tage wiederkehrende Temperatursteigerung. Wenn man will, kann man eine Parallele zur Wolhynischen Krankheit ziehen, aber die beschriebenen Tempe-



ratursteigerungen sind doch nicht so hoch und so regelmässig, dass man von einem 6 Tage-Fieber sprechen kann [1]).

Die Inkubationszeit.

Wenn man mit „Inkubationszeit" die Zeit bezeichnet, welche zwischen zwei Krankheitsfällen liegt, als „innere Inkubationszeit", welche das vermutliche Virus braucht zur Entwickelung im infizierten Körper, und als „äussere Inkubationszeit", welche das Virus möglicherweise in einem Zwischenwirt durchmacht, so findet man in den Literaturangaben sowohl für Ict. infect. als auch für Ict. epid. die verschiedensten Angaben. Sammelreferate, wie Quincke und Hoppe-Seyler (23), geben an 1—2—3 Wochen für Ict. epidemicus, Jäger (11) 10—12 Tage für Ict. infect., Pfuhl (22) 14 Tage, Hecker und Otto „7 Tage mindestens". Prüft man die Krankengeschichten der veröffentlichten Einzelfälle nach und berechnet man überall genau den vermutlichen Tag des Krankheitsbeginnes, so findet man folgendes in einigen Beispielen:

I. Ict. infect. (Die Inkubationszeit ist von den Autoren häufig nach der letzten Badegelegenheit oder der letzten Durchnässung berechnet worden.)

Hecker und Otto (7), S. 3: 6—7 Tage nach dem Badeverbot erkrankten noch 2 Mann.

S. 43: 14 Tage vor der Erkrankung war in einem Falle das Bad genommen worden.
8 Tage mindestens Inkubationszeit für die Epidemie in Braunschweig 1899.

Tab. S. 48: Die Zugänge ins Krankenhaus liegen 7, 7—8 und 11 Tage auseinander.

S. 62: Ein Mann wegen Bluthusten aufgenommen, erkrankt am 7. Tage nach der Lazarettbehandlung an Morb. Weil., daher Inkubationszeit mindestens 7 Tage.

Leick (16). 1. Fall: Beginn am 10. Juli 1897.

2. Fall: Beginn am 17. Juli, mit dem 1. zusammenhängend, also 7 Tage später.

3. Fall: Beginn am 20. Juli, 6 Tage nach vollständiger Durchnässung.

---

[1]) Gegen einen Zusammenhang mit Febris Wolhynica spricht das Verhalten der Leukozyten (s. o.). Werner und Haeusler (M. m. W. 1916, Nr. 28) haben bei Febris quintana Hyperleukozytose gefunden. Naegeli sagt allerdings über die Rekurrensfieber, dass manche Autoren Hyperleukozytose, andere aber Leukopenie für typisch erklären, was wahrscheinlich mit der Differenz der Erreger zusammenhängt.

Knauth (13). 1., 2. und 3. Fall: Beginn am 11. und 12. Juli 1905.
4. Fall: Beginn am 14. Juli oder 26. Juni, Angaben unbestimmt.
5. Fall: Beginn am 17. Juli, 5—6 Tage nach den ersten 3 Fällen.
6. Fall: Beginn am 5. August, = 19 Tage nach dem 5. Fall.

Krumbein und Frieling (15). 1. Fall: (Hund) 17. Dezember.
2. Fall: 5. Januar (19 Tage später als 1.).
3. Fall: 24. Januar (19 Tage später als 2.) usw.

In dieses Zahlengewirr lässt sich in derselben Weise wie für die Temperaturzacken Ordnung bringen, wenn man 6—7 Tage als Grundzahl annimmt: die Inkubationszeit beträgt 6 Tage oder ein Vielfaches davon, manchmal einen Tag weniger oder mehr — arithmetisch ausgedrückt 6 x Tage oder 6 x + 1 Tage oder 6 x — 1 Tage.

II. Ict. epid. (nur einige Beispiele, weil die Literaturangaben zu zahlreich, im übrigen aber übereinstimmend sind):

Krohne (14), der 1. Fall einer Gruppe beginnt am 28. XII. 1908,
der 2. Fall beginnt am 10. I. 1909, = 13 Tage später,
der 3. Fall beginnt am 5. II. 1909, = 25—26 Tage später,
der 4. Fall beginnt am 11. II. 1909, = 6 Tage später,
der 5. Fall beginnt am 17. II. 1909, = 6 Tage später.

Hennig (8). 1. Fall beginnt am 9. X. 1889,
2., 3., 4. Fall beginnt am 1. und 3. XI., also 23—25 Tage später,
5. Fall beginnt am 14. XI., also 11—13 Tage später als 2., 3., 4.

Nicolaysen (21) bringt eine Unmenge solcher Beispiele, davon nur einige:

Gruppe III: Beginn am 1., 14., 20. XI. (3 Fälle), also 13 bzw. 6 Tage Inkubationszeit.

Gruppe XI: Beginn am 8. und 15. X., also 7 Tage Zwischenzeit.

3 Fälle in Aker: Beginn am 8., 15., 21. X., also 7 und 6 Tage Zwischenzeit usw.

Also finden wir für den Ict. epid. auch eine Inkubationszeit von 6 x Tagen oder 6 x + 1 oder 6 x — 1 Tagen, wobei x durch jede beliebige Zahl 1, 2, 3 usw. ersetzt werden kann.

Unsere Fälle ergeben keine anderen Zahlen. Ich will zum Beleg nur die Tage anführen, welche in den Krankengeschichten der aufeinanderfolgenden Fälle aus dem Ortsteil H.—B. für den Beginn bezeichnet sind:

26. II. — 3. III. — 26. III. — 1. IV. — 19. V. (22. V.) — 1. VI., dann Pause;
5 23 6 49 (51) 13 Tage Zwischenzeit.

14. u. 15. IX.—20. IX.—2. X.—10. X.—22. X.—28. X.—23. XI.—1. XII.—8. XII.—13. I.
5—6 12 8 12 6 25 8 7 36 Tage,

also wieder 6 x oder 6 x + 1 oder 6 x — 1 Tage Zwischenzeit.

In der Literatur sind sowohl für Ict. epid. also auch für infect. eine Reihe Fälle verzeichnet, wo bei den Kranken der Ikterus erst



ca. 12—14 Tage nach dem vermutlichen Krankheitsbeginn erschien; ich zitiere nur die Angaben von Hecker und Otto (7), S. 55 (Hecker und Otto betrachten diesen Fall als „Rezidiv“ nach einem Anfall von Morb. Weilii), von Knauth (13), von Nicolaysen (21). Wir haben auch 3 Fälle, wo die Kranken angaben, ca. 14 Tage vor dem Auftreten des Ikterus bereits an Mattigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen erkrankt zu sein. Im allgemeinen pflegte der Ikterus bei unseren Kranken am 2. oder 3. Tage nach Beginn der Mattigkeit aufzutreten — was nach der Literatur mit Ict. epid. und infect. übereinstimmt. Merkwürdig ist, was Quincke und Hoppe-Seyler (23) S. 114 über das Auftreten der Gelbsucht bei Ict. cat. schreiben: „Die Initialerscheinungen gehen dem Ikterus 3—4 Tage, seltener einige Wochen voraus.“ Mir scheint, als ob unter den landläufigen Ict. cat.-Fällen eine Menge Ict. epid.- oder infect.-Fälle sich befinden, deren epidemische Natur bloss nicht erkannt wird, weil sie zu sehr verstreut sind und von den verschiedensten Ärzten behandelt werden, eine Ansicht, welche auch Krohne (14) und Hennig (8) teilen. —

Unsere Feststellungen über die Inkubationszeit des Ict. infect. und des Ict. epid. scheinen mehr wie eine kleine Spielerei zu sein, da wir dieselben Zahlen erhalten haben wie für die Zeiten zwischen den besprochenen Temperatursteigerungen. Es ist, als ob das vermutliche Virus innerhalb und vielleicht auch ausserhalb des menschlichen Körpers eine ca. 6 tägige Entwickelungszeit hat, nur dass die Virulenz der vermutlichen Erreger nicht jedesmal am Ende einer solchen 6 tägigen Periode genügend gross zu sein braucht. Ob diese Ansicht begründet ist, werden wir noch zeigen. Wir wollen nur darauf hinweisen, dass der Icterus infectiosus und der Icterus epidemicus uns nach unseren Darlegungen als recht verwandte Krankheiten erscheinen.

Studien über die Ätiologie.

Endgültige Entscheidung über die Beziehungen des Ict. epid. zum Ict. infect. kann nur die Erforschung der Ätiologie dieser Krankheiten bringen. In bezug auf die Weilsche Krankheit hat bekanntlich nach vielem vergeblichen Tasten die Wissenschaft erst in den letzten Monaten brauchbbare Ergebnisse gezeitigt, indem es Hübner und Reiter (10), Uhlenhuth und Fromme (27) gelungen ist, in der Leber, in den Nieren und in den Muskeln von Meerschweinchen, welche mit dem Blut eben erkrankter Personen geimpft waren, die Spirochaeta nodosa nachzuweisen, welche trotz des Einspruches von Weil tatsächlich der Erreger der Weilschen Krankheit zu sein scheint, zumal es Beitzke (2) und auch Herxheimer (9) gelungen ist, diese Spirochaeta auch in der menschlichen Leber, Niere usw. zu finden. Ungermann (28)



hat gezeigt, dass diese Spirochaeta sich in Pferdeserum anaerob züchten lässt, und dass die Zahl der gezüchteten Spirochäten jedesmal 5 Tage nach der Einsaat ins Serum am grössten sei. Gelten für die Entwickelung dieser Spirochäte im menschlichen Körper ähnliche Bedingungen wie für die Entwickelung in luftabgesperrtem Serum, so würde das mit einem Schlage erklären, warum die Zahl der 6 Tage für die Weilsche Krankheit in bezug auf Temperaturverhalten und Inkubationszeit eine so grosse Rolle spielt. Diese Entwickelungszeit der Spirochäte erklärt vielleicht auch einige Bemerkungen von Hübner und Reiter (Oktober 1915) über scheinbare Zufälligkeiten bei ihren Tierversuchen: „Bei einem Kranken ergab die Impfung des Blutes am 3., 5. und 10. Krankheitstage positive Resultate, während das am 7. und 8. Tage verimpfte Blut keine Krankheit auslöste"; oder dass unter gewissen Bedingungen die Meerschweinchen immer am 18. Tage starben. Wenn man sich vorstellt, dass die Reaktion des menschlichen Körpers jedesmal am 6. Tage einsetzt, so werden infolge Antigenbindung durch die menschlichen Rezeptoren am 7. und 8. Tage nicht genügend freie Spirochäten mehr für die Krankheitsübertragung vorhanden sein, dagegen erst wieder am 9., 10. und 11. Tag usw.

Wir haben bei unseren Fällen naturgemäss auch eifrig nach *einem* Erreger gesucht. Wir haben Stuhl, Urin, Blut und Serum nach allen möglichen Bakterien, Gebilden und Reaktionen untersucht — mit negativem Erfolg. Dann nahmen wir das Tierexperiment zu Hilfe — mit weniger Glück als die genannten Forscher. Nach der intraperitonealen Injektion von 1—5 ccm Blut erkrankte keins der Meerschweinchen an typischer Gelbsucht. Wohl starb ein Tier, welches mit dem Blute eines Kranken vom 4. Krankheitstage geimpft worden war, plötzlich 7 Tage nach der Impfung; aber die Sektion ergab weder innen noch aussen einen Ikterus, nur eine erhebliche Vergrösserung der Leber. In der Leber fanden wir keine Spirochäten — vielleicht infolge mangelhafter Technik. Mikroskopisch konnten Leber und Niere des Tieres leider nicht untersucht werden. Aber an den anderen Meerschweinchen, welche wir in der gleichen Weise mit dem Blut von anderen Kranken geimpft hatten, bemerkten wir bald, dass die Tiere periodisch die Fresslust verloren, matte Augen bekamen, und die regelmässige Gewichtskontrolle ergab auch eine periodische Gewichtsschwankung, wie ein Beispiel zeigen soll:

Fall X. Meerschweinchen geimpft am 29. V. mit 1,0 Blut vom 4. Krankheitstage. Die täglichen Gewichtszahlen sind vom 29. V. ab:

480—534—568—610—643—644——630—630—610—605—600—615——590—590—605 g etc.
6./7. Tag 12./13. Tag

Wir finden alle 6 Tage den Beginn einer Gewichtsabnahme. Diesen Befund haben wir regelmässig erheben können, wenn wir die Tiere mit dem Blute Frischkranker impften. Kontrolltiere mit dem Blute gesunder Personen geimpft, zeigten diese regelmässigen



Gewichtsschwankungen nicht. Nach 2—3 solcher Perioden pflegte die Gewichtsschwankung bei den erkrankten Tieren wieder zu verschwinden. Wenn durch diese Tierversuche auch nicht bewiesen ist, dass der Ict. epid. auf Meerschweinchen übertragbar ist, so steht doch nach dieser grossen Reihe von Versuchen fest, dass das Blut der Kranken imstande ist, periodisch (6 tageweise) auf das Befinden der Tiere einzuwirken. **Diese Gewichtsschwankung haben wir so konstant gefunden, dass wir das Verfahren der Meerschweinchenimpfung für Ikterusfälle zur Differentialdiagnose des Ict. epid. fast ebenso empfehlen können**, wie es Göbel (6), Uhlenhuth und Fromme (27) für die Weilsche Krankheit fordern. Systematische Fortsetzung dieser Versuche wird bei Gelegenheit vielleicht auch die Ätiologie des Ict. epid. klären.

Die Epidemiologie.

Wenn auch die ätiologischen Studien nicht die Identität des Ict. epid. und des Ict. infect. ergeben haben, so berühren sich doch beide Krankheiten wieder in bezug auf Epidemiologie. Ebenso wie die zahlreichen Epidemien von Weilscher Krankheit immer in feuchten Niederungen, in Sumpfgegenden, nach dem Baden in Flüssen beobachtet worden sind, sind die Epidemien von Ict. epid. in genau solchen Gegenden zu finden, immer Flussläufe entlang ziehend. Wir haben schon angedeutet, dass sich unsere Fälle nur auf die feuchten Niederungen der Täler eines Stromes und seiner Nebenflüsse beschränkten, kein Fall auf den umgebenden Höhen. Übertragung durch Lebensmittel, durch die Luft, die Einwirkung sog. tellurischer, miasmatischer und klimatischer Einflüsse sind für unsere Fälle ganz unwahrscheinlich. Wesentlich ist, dass nur Personen betroffen wurden, welche viel an freier Luft arbeiteten. Wir müssen uns nach unseren Ermittelungen der in den letzten Literaturberichten immer wieder auftretenden Ansicht anschliessen, dass der Ict. epid. ebenso wie die Weilsche Krankheit durch einen Zwischenwirt, vielleicht auch durch ein Insekt übertragen wird. Auffällig ist, dass bei uns ein Mann krank wurde 14 Tage nach dem Zeitpunkt, als er die ersten Mückenschwärme vor seiner Dienstwohnung wieder bemerkt hatte. Gegen die Mückentheorie spricht unseres Erachtens nicht die Häufung unserer Fälle im Winter — die Fälle konzentrierten sich stets auf Gebäudekomplexe (um nicht gerade als „Hausepidemien" zu erscheinen, wie Otto die Gelbfieberepidemien nennt), und die Mücken ziehen sich gerade im Winter in die Häuser in gleichmässig warme und geschützte Räume zurück — Bedingungen, welche bei uns für jeden Fall zutrafen.

Wir können die Ergebnisse unserer Untersuchung in folgenden Schlusssätzen zusammenfassen:

1. Obwohl der einzelne Fall der von uns beobachteten Gelbsuchtserkrankungen ein Fall von einfachem Ict. cat. sein konnte, so weisen doch eine Reihe von Symptomen auf eine Allgemeinerkrankung oder Allgemeininfektion hin, so dass in der Bezeichnung der



Krankheit besser das Beiwort „cat." wegfällt und wir nur von Ict. epid. reden.

2. Unsere Fälle haben mit dem sog. Ict. epid. und mit dem Ict. infect. (= Weilsche Krankheit) gemeinsam:

a) die Neigung zu Temperatursteigerungen, welche in Perioden von ca. 6 Tagen oder einem Vielfachen davon auftreten können (6 x Tage, 6 x + 1 Tage oder 6 x — 1 Tage),

b) eine Inkubationszeit von 6 Tagen oder einem Vielfachen davon (6 x oder 6 x ± 1 Tage).

3. Der Ict. epid. und der Ict. infect. unterscheiden sich durch die Erreger. Für den Ict. infect. ist der Erreger gefunden, für den Ict. epid. noch nicht. Es gelingt aber, durch intraperitoneale Injektion von Blut frischkranker Menschen bei Meerschweinchen 6 tageweise auftretende Gewichtsverluste auszulösen.

4. Beide Krankheiten werden wahrscheinlich durch einen Zwischenwirt, vielleicht durch ein Insekt, übertragen.

Literatur.

1. Bauermeister, Ther. Monatsh. 1904. Nr. 5.
2. Beitzke, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8.
3. v. Benczur, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 16.
4. Browning, Cruickshank und Gilmoor, Zeitschr. f. Imm. 1912. Bd. XIV.
5. Doerr und Russ in Mens. Handb. d. Tropenkrankh. 1914. Bd. 3.
6. Göbel, Med. Klin. 1916. Nr. 15.
7. Hecker und Otto, Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. H. 46.
8. Hennig, Volkm. Samml. klin. Vortr. 1890. Nr. 8.
9. Herxheimer, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 15.
10. Hübner und Reiter, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 43. 1916. Nr. 1 u. 5.
11. Jäger, Zeitschr. f. Hyg. XII. S. 525.
12. Kaplan, Ref. d. Zeitschr. f. Imm. 1910. S. 767.
13. Knauth, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 50.
14. Krohne, Klin. Jahrb. 1911. XXV. H. 3.
15. Krumbein und Frieling, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 19.
16. Leick, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 44—47. 1898. Nr. 42.
17. v. Lipmann-Holzknecht, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 39.



18. Lürmann, Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 2.
19. Müller-Würzburg, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 17.
20. Naunyn, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 44.
21. Nicolaysen, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 24.
22. Pfuhl, Berl. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 50.
23. Quincke und Hoppe-Seyler, Die Krankh. der Leber. II. Aufl. 1912.
24. Röhrmann, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 42.
25. Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 46.
26. Scheidemantel, D. Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 101. H. 5 u. 6.
27. Uhlenhuth und Fromme, Med. Klin. 1915. Nr. 45, 46, 50. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 11.
28. Ungermann, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 15. (Vereinsber.)
29. Weil, D. Arch. f. klin. Med. 1886. Nr. 39. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 5.
30. Weissenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1456.
31. Chauffard und Troisier im Traité du Sang v. Gilbert und Weinberg. Paris 1913.
32. Citron, Immunodiagnostik und Immunotherapie. Leipzig 1912.

Abgeschlossen Juni 1916.



II. Ergebnisse.

Die moderne Behandlung des Tetanus[1]).

Von Professor Dr. Kreuter in Erlangen,
z. Z. Stabsarzt in einem Feldlazarett.

Seit der Entdeckung des Erregers durch Nicolaier und Kitasato ist der Starrkrampf ein ganz besonders bevorzugtes Kapitel der experimentellen Forschung geblieben. Mit Recht sagt Bär, dass kaum ein Gebiet der biologischen Toxikologie so intensiv bearbeitet sein dürfte, wie das des Tetanus. Und trotzdem gibt es noch eine Reihe wichtiger Fragen, deren Erörterung keineswegs abgeschlossen ist. Sie bilden ein fruchtbares und dankbares Feld weiterer Betätigung.

Der Tetanusbazillus ist ungeheuer verbreitet. Wo Menschen und Tiere sich aufhalten, ist er fast immer vorhanden. In den Exkrementen des Pferdes wurde er zu 90 % (Lukas), in denen des Rindes zu 100 % (Joseph) gefunden. In gewissen Gegenden scheint er besonders reichlich vorzukommen, vielleicht auch eine stärkere Giftwirkung zu besitzen. Trotzdem ist der Starrkrampf eine seltene Erkrankung. Dieser Satz gilt für Krieg und Frieden. v. Schjerning konnte von 1884—1904 in der preussischen Armee nur 96 Tetanusfälle sammeln. Von der Gesamtzahl der Verwundeten erkrankten von je 10 000 an Starrkrampf im Krimkrieg 15, im amerikanischen Sezessionskrieg 20, im deutsch-französischen Krieg 35 und nach einer örtlich und zeitlich begrenzten und nur bedingt richtigen Statistik von Madelung im Beginne dieses Krieges 66. Im Hinblick auf die Ubiquität des Erregers sind diese Zahlen auffallend niedrig. Dies ist um so weniger zu verstehen, als der Mensch zu den Warmblütern gehört, die am allerempfindlichsten gegen das Starrkrampfgift sind. Nur vom Pferd wird er darin bekanntlich etwas übertroffen. Vorgebildete, natürliche Schutzstoffe besitzt der Mensch nicht viel. Tizzoni glaubte, solche nachgewiesen zu haben. Was davon im Verlauf der Erkrankung gebildet wird, ist ebenfalls gering (Noeggerath und Schottelius. Wintz). Pribram sprach neuerdings den Gedanken an eine persönliche Disposition aus. Er hat etwas Bestechendes. Vielleicht

[1]) Mit Genehmigung des Chefs des Feldsanitätswesens.

bringen uns darüber weitere Befunde am Sektionstisch Aufklärung, die noch sehr spärlich sind. Pribram fand bei seinen an Tetanus Verstorbenen in auffälliger Weise Stigmata eines Status thymo-lymphaticus. Im übrigen ist die pathologische Anatomie des Leidens ausser von Tiberti kaum eingehend gewürdigt. In dieser Richtung bestehen noch Lücken, deren Ausfüllung sehr wünschenswert ist.

Was den Kampf gegen den Tetanus stets wieder aufleben lässt, ist nur das Furchtbare seiner Erscheinungsform und die immer noch hohe Sterblichkeit, obwohl sie unter dem Einfluss einer rationellen, d. h. auf den Erfahrungen des Tierexperimentes aufgebauten Behandlung besser geworden ist. Wenn auch die Richtlinien noch nicht absolut feststehen, so sind sie doch wissenschaftlich gut, teilweise sogar einwandfrei begründet. Es ist daher falsch, wenn selbst namhafte Autoren und bedeutende Kliniker für den Starrkrampf sich als therapeutische Nihilisten bekennen. Dieses Fazit aus eigenen Misserfolgen ist unzulässig.

So spannend und anregend es ist, die experimentellen Vorarbeiten auf dem Gebiete des Tetanus zu studieren und sich in die theoretischen Schwierigkeiten, besonders der Giftleitung und Giftwirkung zu vertiefen, ebenso sauer ist es, die endlose Kasuistik durchzumustern. Erst die Kriegserfahrungen brachten etwas mehr Einheitlichkeit in den therapeutischen Bestrebungen. Die anfänglich so zahlreichen Tetanusfälle waren Anlass, dass man sich über veraltete Lehrbuchmeinungen hinwegsetzte und die Bahnen beschritt, welche durch die neuesten Arbeiten gewiesen wurden. Und damit sind die Resultate besser geworden, wenn sie auch immer noch zu wünschen übrig lassen. Auch fernerhin werden schwerste Fälle vorkommen, die trotz aller Bemühungen zugrunde gehen und leichtere vielleicht ohne jede Behandlung heilen. Allein gilt dies nicht von jeder Infektion? Welcher Interne würde mit solchen Grundsätzen einer Pneumonie untätig gegenüberstehen? Und immer noch gibt es Chirurgen und damit auch praktische Ärzte, welche gerade den Tetanus in dieser Weise beurteilen, ohne die experimentelle Berechtigung einer sachgemässen Behandlung berücksichtigen zu wollen!

Eine rationelle Therapie des Tetanus muss sich auf den Geleisen bewegen, die uns der Tierversuch weist. Wenn seine Ergebnisse auch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, so verdanken wir ihm doch die wichtigsten Aufschlüsse über die Pathogenese des Leidens. Die Biologie des Erregers ist bekannt. Sein Gift besteht aus zwei Komponenten: das Tetanolysin mit seinen hämolytischen Eigenschaften ist praktisch bedeutungslos; das Tetanospasmin allein verursacht das bekannte Krankheitsbild. Das Gift wird von den anaeroben Bazillen im allgemeinen nur an der Eintrittspforte, also in der Wunde, produziert, obwohl auch in den regionären Drüsen und in inneren Organen vereinzelt Bazillen gefunden wurden (Büdinger, Schnitzler, Dor, Hochsinger, Öttingen, Zumpe). — Von praktischer Bedeutung ist es zu wissen, auf welchem Wege das Gift zentral geleitet wird und wo seine Angriffspunkte liegen. Auch darüber sind die Ansichten noch verschieden, entsprechend den Versuchsergebnissen. Dies beruht auf verschiedener Versuchsanordnung. Einzelheiten der zum Teil geistreichen Experimente würden den Rahmen unseres Themas überschreiten (s. darüber Bär).



Schon sehr früh gelang der Giftnachweis in den verschiedensten Organen und Säften des Körpers. C. Brunner, Behring, Kitasato, Stintzing u. a. fanden toxische Eigenschaften des Blutes und Liquor, Bruschettini dieselben im Nervensystem und Nieren, Blumenthal in der Milz, Ransom und Büdinger in Lymphe und Lymphdrüsen. Dass die Hirnsubstanz das Gift neutralisiert, wissen wir durch Wassermann, Takaki und Knorr. Die Überschwemmung des Körpers mit nachweisbarem Gift deutet entschieden auf eine Verbreitung des Toxins durch Blut und Lymphe. Dieser Säftetransport wurde wohl bisher unterschätzt. Besonders Sawamura und Permin hoben seine Bedeutung neuerdings mehr vor. Die praktische Folgerung besteht in der intravenösen Antitoxineinspritzung in grossen Dosen, die sich sehr bewährte.

Die Hauptgiftleitung verlegt man in die Achsenzylinder der motorischen Nerven. Dies ist durch die grundlegenden Arbeiten von C. Brunner, Marie und Morax, Meyer und Ransom bewiesen. Auch neuere Arbeiten (Sawamura, Permin) sprechen durchaus dafür[1]). Nach Permin geht die Giftleitung im Nerven sehr rasch vor sich. Aus diesen Tatsachen zog Küster als erster die Konsequenz, das Gegengift endoneural anzuwenden. Nach Sawamura ist auch die Länge der Nervenleitung pathogenetisch bedeutungsvoll.

Als Angriffspunkt des Giftes werden mit grosser Übereinstimmung die Vorderhornganglien des Rückenmarks angenommen. Nur Zupnik verlegt einen Teil der Giftwirkung in den Muskel, während Pochhammer eine Art Kurzschluss in der Nervenleitung nach Markscheidenläsion, unter Umgehung des Reflexbogens annimmt. Brunner, Gumprecht, Stintzing, Marie und Morax, Meyer und Ransom, Tiberti, Sawamura und Permin erklären sich für die medullare Verankerung des Giftes. Diese ist irreversibel und therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen.

Die klinische Erscheinungsform des menschlichen Tetanus ist bekannt, Schluckbeschwerden, Trismus, ziehende Schmerzen im verletzten Glied, leiten ein, dann folgen Muskelkrämpfe, nicht selten zuerst örtlich (Kümmell, Kreuter), die von Cattoni, Tizzoni und Brunner als „lokaler Tetanus" bezeichnet wurden. Bei leichteren Infektionen kann es dabei bleiben. In schweren Fällen werden die lokalen Erscheinungen bald oder von Anfang an verdeckt durch das Bild des universellen Tetanus (Permin). Dieser wird dann stets von zwei gleichzeitigen Symptomen beherrscht, den Muskelkrämpfen und der Muskelstarre. Die theoretischen Erklärungen hierfür gehen noch auseinander. Besonders die Deutung des lokalen Tetanus macht Schwierigkeiten. In neuester Zeit sieht Permin in der dauernden Starre sekundäre Muskelveränderungen. Für die Krämpfe hält er einen zerebralen Ursprung für wahrscheinlich. Die Krämpfe befallen allmählich die gesamte Körpermuskulatur im Sinne der Streckung. Sehr bedrohlich ist das Ergriffenwerden von Pharynx, Glottis und Zwerch-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Nach Aschoff und Robertson ist es wahrscheinlich, dass der zirkumfibrilläre Lymphstrom im Inneren des Nervenstammes das Toxin mitreisst (Med. Klinik, 1915. Nr. 26).



fell. Dies hebt besonders Pribram hervor. Er betont das Auftreten des „epigastrischen Schmerzes“ als Frühsymptom der Mitbeteiligung des Zwerchfells. Die Prognose werde dadurch sehr verschlechtert. Matti kann dieser Verallgemeinerung nicht zustimmen.

Zu Recht bestehen bleibt die alte Erfahrungstatsache, dass eine kurze Inkubation in der Regel einen schweren Fall mit ungünstigen Aussichten ankündigt. Je länger der Zeitraum zwischen Verletzung und Ausbruch der Erscheinungen, desto milder pflegt der Verlauf und desto besser die Prognose zu sein.

A. Die Wundbehandlung.

Die Wunde hat als Eintrittspforte und im allgemeinen als Aufenthaltsort der Giftbildner zu gelten. Sie wurde deshalb von jeher mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht. Die Bedeutung dieser lokalen, ad hoc vorgenommenen Massnahmen ist aber zweifellos überschätzt worden; vielfach sogar wurden Fehler begangen. Sie stammen aus der nicht lange zurückliegenden Zeit, in der man besondere Manipulationen an der Wunde für prophylaktisch besonders bedeutungsvoll hielt. Die glänzenden Ergebnisse der Serumprophylaxe haben uns auch für den Menschen bewiesen, was wir aus dem Tierexperiment längst wussten, dass in der vorbeugenden Antitoxingabe einzig und allein der Schwerpunkt liegt. Man denke nur an die zahlreichen Beobachtungen, bei denen zertrümmerte Glieder amputiert wurden und nach dieser radikalsten Entfernung des Krankheitsherdes noch tödliche Tetanusfälle eintraten. So ist es auch bei ausgebrochenem Tetanus heutzutage nicht mehr angängig, wie es Nicolaier und Rose empfahlen, Amputationen auszuführen, wenn sich die Notwendigkeit nicht aus allgemeinen chirurgischen Erwägungen ergibt. Amputiert man infizierte Versuchstiere bei den ersten Erscheinungen von Starrkrampf ohne jede weitere spezifische Behandlung, so sterben sie in der gleichen Zeit und unter den gleichen Symptomen, wie solche, die nicht amputiert waren (Mc. Clintock und Hutchings).

Damit ist nicht gesagt, dass man die Wunde vernachlässigen dürfte. Nur die besonderen Rücksichten auf den Tetanus treten in den Hintergrund. In diesem Sinne spricht sich auch Kümmell aus. Die üblichen Anforderungen der allgemeinen Chirurgie an eine sachgemässe Behandlung der allerdings häufig recht komplizierten Wunden bedürfen keiner weiteren Ergänzung für einen speziellen Fall. Einfache Wunden zu versorgen ist nicht schwer. Aber komplizierte Wunden durch Inzisionen, Entfernung der Nekrosen, die reduzierend wirken und anaërobe Bedingungen herstellen, Eliminierung eingedrungener Fremdkörper, Schaffung günstiger Abflussverhältnisse für die Wundsekrete und genügende Offenhaltung in einfache überzuführen, ist eine Kunst und jedes Mal die Aufgabe des Chirurgen, auch ohne Seitenblicke auf den Tetanus. Dass Fremdkörper als Bazillenträger eine grosse Bedeutung haben, ist auch experimentell längst erwiesen. Trotzdem ist heute die Frage, ob sie mit Rücksicht auf den Tetanus unbedingt zu entfernen sind, nicht mehr zu bejahen. Sind sie erreichbar, dann nehme man sie heraus. Allein wer hätte heute nicht



Hunderte von Geschossteilen verschiedenster Herkunft schadlos einheilen sehen? Dass solche zu Spätinfektionen führen können, geht aus der Beobachtung Teutschländers hervor. Es scheint aber enorm selten vorzukommen. Immerhin kann man auch im Tierexperiment Tetanusmaterial einheilen, zur Latenz bringen und die Erkrankung durch sekundäre Traumen beliebig auslösen.

Das Hauptgewicht der Wundbehandlung ist somit in physikalische Massnahmen zu verlegen. Diese Forderung wird auch allgemein anerkannt. Ob die zahllosen Vorschläge, chemisch und antiseptisch einzuwirken, Wert haben, ist mindestens strittig. Abzulehnen ist nach allgemeiner Anschauung jede Verätzung und Verbrennung. Jeglicher Schorf, mag er durch Hitze oder Chemikalien (wie konzentrierte Karbolsäure nach Voelcker) zustande kommen, begünstigt den anaeroben Erreger. Eine direkte Einwirkung auf die Bazillen kann man sich nur von wenigen Mitteln vorstellen. Dazu gehört das Wasserstoffsuperoxyd in seinen verschiedenen Aggregatzuständen (Lösung, Pulver, Ortizonstifte) und die Jodtinktur. Kommt es in der Wunde zu einem wirklichen Kontakt zwischen Sauerstoff und Bazillus, dann wird die gewünschte Rückwirkung nicht ausbleiben. Dauerirrigationen und Bäder, häufig gewechselte feuchte Tampons vermehren die Einwirkungsmöglichkeit. Die Jodtinktur wurde schon von den Tierärzten als Spezifikum gegen Tetanusinfektion empfohlen, für den Menschen nach C. Brunner zuerst von Lardy. Dieser sei im griechisch-türkischen Krieg (1898) mit Energie für ihre Verwendung bei Kriegsverletzungen eingetreten. Auch Kocher und Kümmell sprechen ihr das Wort. Häberlin hat bei Tausenden von Kamerunnegern auch schwerste Wunden nur mit Jodtinktur ausgegossen und nie einen Tetanusfall gesehen. Dies ist so auffallend, dass man eher glauben möchte, dass es in seinem Bezirk keinen Tetanus gab. Denn nach Pribram ist bei anderen Negerstämmen das Bild des Tetanus und Trismus so bekannt, dass es Volkssitte ist, den Kranken zwecks Ernährung sofort zwei mittlere Schneidezähne auszureissen. Jedenfalls ist der Ruf Häberlins: Jodtinktur an die Front! weit überholt durch die in grösstem Massstab erfüllte Forderung: Serum an die Front! Dass eine günstige Einwirkung von Jod bei Erdinfektionen experimentell nachweisbar ist, hat übrigens C. Brunner erst jüngst neuerdings bewiesen. Er schränkt die Beweiskraft seiner Versuche für menschliche Verhältnisse selbst mit der Bemerkung ein, dass man auf Meerschweinchen nicht mit Granaten schiessen könne. Es ist eben doch auch möglich, dass der Wert dieser Antiseptika in der Schädigung der Saprophyten liegt, die als Sauerstoffverzehrer gute Kameraden des Tetanusbazillus sind. Ich verfüge über eine tausendfältige Erfahrung an Kriegsverletzungen und habe nie einen Tropfen Jodtinktur oder ein anderes Antiseptikum, ausser Wasserstoffsuperoxyd, in eine akzidentelle Wunde gegossen. Seit die Serumprophylaxe durchgeführt ist, habe ich keinen einzigen Tetanusfall mehr erlebt. Wohl aber Gasphlegmonen! Auch Kümmell ist ein Anhänger der Jodtinktur, spricht aber der Serumimmunisierung die ausschlaggebende Bedeutung zu.

Einer gewissen Beliebtheit erfreut sich auch der Perubalsam. Sonntag, Ritter u. a. traten für ihn ein. Dass er auch bei Erdinfek-

tionen günstig wirkt, wurde schon von Suter nachgewiesen. Derselbe Autor betont aber auch ausdrücklich, dass der Balsam keinen Schutz gegen den Tetanus bietet. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass Riehl besonders Chlor als Wundantiseptikum anpreist. Es wirke energisch fäulniswidrig und bakterienzerstörend. Da es auch Kobragift vernichte, sei es wahrscheinlich auch antitoxisch. Als beste Gebrauchsform wird 1 Chlorkalk : 9 Bolus alba bezeichnet, womit die Wunde zu bestäuben ist. Pribram verwendet die neue Carrel-Dakinsche neutralisierte Natriumhypochloritlösung, während Permin bei der Tamponade der Wunde die Rovsingsche Lapisgaze bevorzugt. Andere Empfehlungen, wie Biersche Stau- und Saugbehandlung, Heissluftduschen (Heidler), künstliche Höhensonne nach Jesionek (Brüning) haben eine untergeordnete Bedeutung, wenn man die tetanische Infektion im Auge behält, trotzdem es Jakobsthal und Tamm gelungen ist bei Quarzlampenbestrahlungen bis zu 45 Minuten Dauer und bei 25 cm Abstand Tetanuskeime in infizierten Wunden zu vernichten.

Es ist auch mehrfach versucht und empfohlen worden, die Wunde spezifisch mit Antitoxin zu beeinflussen. Einstreuung von Trockenantitoxin, Einführung serumgetränkter Tampons, Auflegen von Antitoxinsalbe (Bockenheimer) und Serumeinspritzungen in die Nachbarschaft der Wunde, wurde in Vorschlag gebracht. Gegen den Erreger selbst ist jedoch das Antitoxin kaum wirksam. Zur Absättigung des Giftes kommt das Minimum, was allenfalls resorbiert wird, nicht in Betracht. Jedenfalls leisten alle anderen Methoden der Antitoxinzufuhr unvergleichlich mehr. Die praktische Erfahrung beim Menschen ist in diesem Punkte gewichtiger als der Tierversuch, in dem auch Calmette mit Trockentoxin gute Resultate erhielt.

Erfordern die Wundverhältnisse Eingriffe in Narkose, dann ist unbedingt Chloroform zu wählen, wenn schon Starrkrampfsymptome vorhanden sind. Kreuter und Pribram betonen eindringlich die Schwierigkeit der Expektoration und die Gefahr der Lungenkomplikationen, die durch Äther vermehrt wird. Dabei mag erwähnt sein, dass Pribram eine hämatogene, spezifische Bronchopneumonia tetanica für möglich hält, wenn ihm auch der Bazillennachweis nicht gelungen ist.

B. Die Antitoxinbehandlung des Tetanus.

Das Antitoxin gegen den Tetanus verdanken wir bekanntlich v. Behring. Von ihm und Kitasato wurde stets die giftneutralisierende Wirkung des Serum betont. Diese lässt sich nach der Methode Ehrlichs ziffernmässig bestimmen. Knorr zeigte sogar, dass vom Antitoxin ein Überschuss von Toxin gebunden werden könne und erklärt dies mit dem Eintreten einer Doppelverbindung. In vitro geht die Toxin-Antitoxinbindung um so langsamer vor sich, je geringer die Konzentration ist.

Frisches Antitoxin erleidet eine Spontanabschwächung bis zu 50 %, am stärksten in den ersten 14 Tagen nach der Entnahme. Das



flüssige Präparat wird in seiner Wirkung erst nach monatelanger Aufbewahrung stabil. Durch Eindampfen getrocknet, behält es jahrelang seine Wirksamkeit.

In welcher Weise die Toxin-Antitoxinbindung im einzelnen sich vollzieht, ist noch nicht sicher. Nach v. Behring beginnt die Reaktion mit einer reversiblen Adsorption. Als zweite Phase folgt die chemische Bindung und schliesslich ein fermentativer Abbau unter Mitwirkung von Komplement.

Bei subkutaner Einverleibung wird das ganze Serum auf dem Wege der Lymphbahnen dem Blute zugeführt. Ein kleiner Teil wird zerstört, die Hauptmenge durch die Nieren, den Darm und sogar mit der Milch (Ehrlich) ausgeschieden. Im Blute kreisendes Toxin wird glatt, nahezu wie in vitro neutralisiert.

Das Antitoxin muss rasch und in hoherWertigkeit imBlut erscheinen können. Nicht die Serummenge, sondern der Gehalt an Antitoxineinheiten ist massgebend. Es ist daher von der Technik anzustreben, in möglichst kleine Serumquantitäten möglichst viel Antitoxineinheiten einzuschliessen. Damit wird bei der therapeutischen Verwendung auch die Überlastung des Körpers mit artfremdem Eiweiss vermieden. Bei dem vierfachen Serum der Höchster Werke sind 20 Antitoxineinheiten in 5 ccm, bei dem sechsfachen in $3^1/_3$ ccm enthalten. Ausländische Antisera sind offenbar weit hochwertiger. v. Behring versprach noch weitgehende Verbesserungen seines Heilmittels.

I. Die Serumprophylaxe.

Was die Serumprophylaxe auch beim Menschen leistet, hat der Krieg durch ein Massenexperiment bewiesen: der Tetanus ist nahezu ausgerottet. Während Madelung zu Beginn des Feldzuges in einer Teilstatistik 6,6 $^0/_{00}$ der Verwundeten an Starrkrampf erkranken sah, ist seit weit über einem Jahr kaum mehr ein primärer Tetanus nach vorgeschriebener Schutzimpfung bekannt geworden. Dabei ist die Prophylaxe insofern bedingt, als sie erst nach der theoretisch infizierten Verwundung in Kraft tritt. Trotzdem schützt sie noch in weitgehendstem Masse. Es ist eben ein Unterschied zwischen dem Tierexperiment, wo man im allgemeinen mit fertigem Toxin arbeitet, und der akzidentellen Wunde, in der die Bazillen liegen und eine Evolution durchmachen, um dann erst ihr Gift zu bilden. Inzwischen ist der Impfschutz fertig. Ganz vereinzelte Ausnahmen mögen vorkommen. Ich konnte in der Kriegsliteratur, soweit sie jetzt erhältlich ist, keine finden. Ich habe auch seit Einführung der allgemeinen Impfung unter Tausenden von Verletzungen keinen Tetanus mehr gesehen, während ich zu Beginn des Feldzugs in wenigen Wochen über 31 Fälle berichten konnte. Todesfälle werden — immer frühzeitigste Prophylaxe vorausgesetzt — nur mehr selten vorkommen, Erkrankungsfälle sind theoretisch immer noch denkbar. Die Grösse des Fortschrittes erleidet dadurch keinen Abbruch. Sicher werden die meisten Erkrankungen abgewendet; ganz schwere, sonst wahrscheinlich tödliche Fälle werden milder und protrahiert verlaufen.

Im Tierexperiment war die sichere Wirkung der Prophylaxe längst durch v. Behring und Kitasato (1890) dargetan. „Lange Jahre hat



aber es gedauert, bis diese Anschauung sich durchgerungen hat" (Blumenthal). Nocard (1897) war der erste, der darauf hinwies, dass die Resultate auch in der Praxis glänzend sind. Von fast 3000 Pferden, die früher nach Kastrationen so häufig Tetanus bekamen, starb keines, während gleichzeitig 259 Erkrankungen bei nicht geimpften Tieren vorkamen. Blumenthal und v. Leyden sprachen daraufhin auch für den Menschen der Serumprophylaxe energisch das Wort (1900). Die Tetanusepidemie in der Rosthornschen Frauenklinik in Prag erlosch sofort nach der Einführung der Schutzimpfung (E. Kraus). Calmette war wohl der erste, der sie für Kriegsverletzungen empfahl. Sie wurde in Frankreich in grossem Stil, schon in den Kolonialkriegen, durchgeführt. Im spanisch-amerikanischen Kriege hat sie sich ebenso glänzend bewährt, wie bei anderen Unternehmungen. Von Klinikern ist sie durch Friedrich, Pochhammer, Kocher und Graser prinzipiell durchgeführt worden. Wir haben in der Erlanger Klinik seit 15 Jahren keinen Tetanus bei einer primär von uns versorgten Wunde gesehen. Zweimal konnte ich mit extrahierten Fremdkörpern beim Tier sicheren Tetanus erzeugen, während die Patienten keine Andeutung davon bekamen. Gleichsinnige Experimente bei Kriegsverletzungen sind im Gange.

Bei der Aussprache in Brüssel (7. April 1915) stand die Schutzwirkung des Serums noch nicht so glänzend da wie jetzt. Durch Madelung hatten wir erfahren, dass von 21 vorbeugend behandelten Tetanusfällen 14 starben. Kümmell sah trotz der Impfung 6 Erkrankungen mit 3 Toten, in einem anderen Bezirk bei 483 Fällen einen Todesfall und unter weiter 373 meist schweren Verletzungen keinen mehr. Die Resultate wurden immer besser. Gasch hat unter 700 Verwundeten nur einen, nicht geimpften erkranken sehen. Dass hierbei ein „spontanes Erlöschen der Endemie im Vordergrund" stehen soll (Kümmell), ist bei der Biologie des Erregers kaum anzunehmen. Die Sicherheit der Schutzimpfung ist bewiesen. Franz sah unter 2000 Verwundeten keinen Fall mehr, wenn sie mit zuverlässigem, deutschem Antitoxin vorbehandelt waren [1]). Auch Ritter ist zu den Anhängern der Serumprophylaxe übergegangen, zu der sich ferner Kausch, Schneider, Kolle, Drüner und Bockenheimer ohne Einschränkung, Körte und Lexer etwas zögernd bekannten.

Sonntag berichtet über 60 Verletzungen gelegentlich der Beschiessung eines Dorfes. 59 der Verwundeten wurden prophylaktisch geimpft, nur einer mit leichter Fussverletzung blieb bei der Truppe. Nur dieser erkrankte an Starrkrampf. Er war nicht geimpft. Sonntag sah sonst auch nie mehr Tetanus bei prophylaktisch Geimpften. Burckhardt erlebte an der Front unter 2800 stationär Behandelten nur einen Tetanusfall, bei dem kein Serum eingespritzt war. Auch Goldscheider, Teutschländer, Heile, Tizzoni, Given, Jacobovici, Vaillard, Viscontini, Solieri, Elbogen, Solaneri, Axhausen u. v. a. sehen übereinstimmend das Heil in der Prophylaxe.

Eine konsequente und möglichst frühzeitige Impfung

[1]) Dieses erreichen nach v. Behring nur einige amerikanische Präparate. Andere, auswärtige Sera enthielten 5—10 mal mehr Proteine als das deutsche.



muss wirksam sein. Dass trotz dieser noch Erkrankungen vorkommen können, wissen wir aus den Mitteilungen von Suter, Bär, Dubs, Hammer u. a.

Wieviel Antitoxineinheiten sind zur Prophylaxe nötig? Auch in dieser Frage haben wir Klarheit bekommen. v. Behring empfahl stets 20 Antitoxineinheiten als Schutzdosis. C. Brunner, Kocher u. a. sind für mehrfache Einspritzungen in Pausen von einigen Tagen. Andere wie Bockenheimer sind für grössere Dosen. Unsere ausgezeichneten Kriegserfahrungen haben gezeigt, dass eine einmalige subkutane Gabe von 20 Antitoxineinheiten genügt. Der Ort der Einspritzung ist gleichgültig. Sofort nach der Verletzung zu spritzen, ist die Hauptsache. Die Dauer des Impfschutzes ist ausreichend.

Ist aus irgendwelchen Gründen längere Zeit, vielleicht sogar ein Tag vergangen, bis die Impfung vorgenommen werden kann, dann wird sich der Vorschlag Kochers empfehlen, die Injektion nach 5, 8 und 12 Tagen zu wiederholen.

Die Kriegslehren müssen in die Friedenspraxis übergehen. Von nun ab muss man mit Kocher jeden Arzt zur Verantwortung heranziehen, der bei einer verdächtigen Verletzung versäumte, Heilserum zu verabfolgen. Ein eiserner Bestand an solchem sollte behördlich von jedem Praktiker verlangt werden.

Da die spezifische Serumprophylaxe alles leistet, kommt der Ersatz durch Phenol und Salol (Arnd und Krumbein) nicht mehr in Frage. Der Vorschlag war aus der Zeit der Serumnot geboren, die längst überwunden ist. Dagegen ist das aktive Immunisierungsverfahren von Piorkowski theoretisch und praktisch von grösstem Interesse. Ihm gelang es, durch fraktionierte Erhitzung von Tetanuskulturen asporogene Rassen zu gewinnen. Diese wurden bei 110° abgetötet, getrocknet und pulverisiert. Dieses „Tetanuspulver" ergab, in Wunden gestreut oder unter die Haut gespritzt, bei Mäusen einen sicheren Schutz. Das nämliche Resultat ergab sich bei einfacher Abtötung und Filtration der Bouillonkultur. 0,5 ccm der Bouillon vermochten Mäuse zu schützen. Erfahrungen am Menschen fehlen. Einen grossen Vorteil seines Verfahrens gegenüber der Serumprophylaxe würde Piorkowski in der Vermeidung der Anaphylaxiegefahr sehen.

Die **Anaphylaxie** ist tatsächlich ein Faktor, mit dem man zu rechnen hat. Taylor, Riche, Allard, Simon, Dreyfus und Unger, Vogt, Mertens, Callomon, Pribram und Freund berichten darüber. Ich selbst sah einen eklatanten Fall von Serumüberempfindlichkeit bei einem Kollegen schon nach der Schutzdosis. Es wurden Exantheme, Sehstörungen, Fieber, Kollapse und schwerste Schockwirkungen beschrieben. Die Hauptgefahr liegt darin, wenn nach subkutaner Schutzimpfung (Sensibilisierung durch das artfremde Eiweiss) nach 10 bis 14 Tagen intravenös — wegen etwa auftretender tetanischer Symptome — nachgespritzt wird. Das ist streng zu vermeiden! In solchen Fällen wird man sich höchstens zu intraspinaler Serumzufuhr entschliessen, wenn man nicht besser ganz darauf verzichtet und rein symptomatisch vorgeht.



II. Die Serumtherapie.

Die Antitoxinbehandlung beim Menschen wurde 1893 aufgenommen, zuerst wohl von Roux, Vaillard und Rénon. 1896 empfahlen Behring und Knorr die intravenösen Einspritzungen. Sie wurden von Dönitz und Barthélemy experimentell verfolgt, von Nocard zuerst angewendet. 1898 kamen Borrel und Roux mit dem Vorschlag der intrazerebralen Injektion, die Quénu als erster beim Menschen ausführte. Kocher zeigte dann den Weg in die Seitenventrikel. Sicard, Blumenthal und Jacob traten 1898 für die intraspinale Therapie ein und Küster (1905 und 1907) für die endoneurale. Heddaeus und Unger (1914) spritzen sogar intraarteriell.

Nach dem heutigen Stande unseres Wissens hat die therapeutische Anwendung des Heilserums ebenso bestimmte Aufgaben zu erfüllen als seine Wirkungsmöglichkeit theoretisch begrenzt ist[1]). Wir wissen ganz sicher, dass beim Auftreten der ersten Erscheinungen des Tetanus schon Gift in den Zentralorganen verankert ist. Wir wissen ferner, dass diese Verbindung durch kein Mittel mehr zu sprengen ist. Wir wissen aber auch, dass im Blut und Lymphe, sowie in den motorischen Nerven beim ausgebrochenen Tetanus weitere Giftmengen unterwegs sind. Mit dem Beginn der spezifischen Serumbehandlung streben wir daher an, zirkulierendes Gift zu neutralisieren und die Giftnervenleitung zu sperren. Diese Aufgaben sind getrennt. Permin hat uns gelehrt, dass das Toxin, welches schon von den Endorganen der Muskelnerven absorbiert ist, sich von dem ins Blut eingeführten Antitoxin nicht mehr beeinflussen lässt. Diese Nervenzufuhr lässt sich jedoch sperren: endoneural und intraspinal. Die Absättigung des Toxins in den Körpersäften (Blut, Lymphe) kann erzielt werden subkutan, intramuskulär, intravenös und intraarteriell. Die Bewertung der einzelnen Verfahren wird sich ergeben. Die intrakraniellen Einspritzungen sind wohl allgemein verlassen.

Die spezifische Leistung des Antitoxins steht auch im therapeutischen Experiment fest. Man kann nicht erwarten, dass der Verlauf eines Tetanusfalles über eine gewisse Grenze hinaus durch das Serum sichtbar beeinflusst wird. Man muss aber aus unseren theoretischen Kenntnissen über den Tetanus die Überzeugung gewinnen, dass von dem Augenblick an kein Toxin mehr zentral gelangen darf, in dem eine rationelle Serumbehandlung eingesetzt hat. Darin liegt ihre Bedeutung und damit ist man verpflichtet, auch jeden ausgebrochenenTetanus serotherapeutischanzugreifen. Wenn er trotzdem schwer oder ungünstig verläuft, so spricht dies nicht gegen das Antitoxin, sondern es sagt nur aus, dass die zentral schon verankerte und damit als solche unbeeinflussbare Giftmenge die tödliche Dosis erreicht oder überschritten hat als das Serum gegeben wurde. Aber wer kann dies einem beginnenden Tetanus ansehen? Trotz

---

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Mit diesen Punkten beschäftigt sich die erst vor wenigen Tagen erschienene, vorzügliche Arbeit von Gottlieb und Freund, Experim. Studien z. Serumther. d. Tet. (Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 21).



ihrer schon theoretisch beschränkten Leistungsfähigkeit bleibt somit die Serumbehandlung des Tetanus eine wissenschaftlich wohl begründete Forderung. Daran kann auch die resignierte, teilweise sogar ablehnende Haltung so vieler bedeutender Chirurgen nichts ändern, die nur durch praktische Misserfolge entmutigt sind.

Dass schwere Fälle eo ipso mehr Antitoxin brauchen als leichtere, ist nicht bewiesen, theoretisch nicht notwendig. Allein praktische Erfahrungen sprechen dafür.

Die symptomatische Behandlung behält dabei ihre uneingeschränkte Bedeutung. Ihre Aufgaben und Ziele sind jedoch ganz andere. Sie wendet sich nicht gegen die Krankheitsursache, sondern gegen ihre Erscheinungen.

1. Die subkutane Anwendung.

Die Serumeinspritzung unter die Haut ist die Domäne der Prophylaxe geworden. Therapeutisch ist sie deshalb minderwertig, weil das Serum zu langsam resorbiert wird. Als alleinige Applikationsform hat sie keine Berechtigung, weil die Resultate schlecht und andere Methoden besser sind. Nur ganz vereinzelt findet man sie noch empfohlen in Fällen, wo ganz kolossale Antitoxinmengen zur Verwendung kamen. So hat Brokes einem Patienten 36 500 Einheiten subkutan mit günstigem Enderfolg gegeben. Ähnliches berichten Weber und Chamayou. Blumenthal glaubt auf das Eingehendste und Unwiderlegbarste bewiesen zu haben, dass die subkutane Anwendung des Heilserums gegen den einmal ausgebrochenen Tetanus so gut wie nichts leistet. Schlechte Erfolge hatten auch Ullrich, Suter, Trendelenburg, Riedel, Krönlein, Holbeck, Brandenstein u. a. Die subkutane Anwendung des Tetanusserums hat nicht viel an der alten Tatsache geändert, dass Fälle mit langer Inkubation in der Regel heilen, während solche mit kurzer Inkubation sterben (Blumenthal). Damit sollte sie aber nicht ganz aus der Therapie verschwinden! An einer einmaligen, auch wiederholten Injektion von 100 Antitoxineinheiten unter die Haut halten die meisten Autoren fest. Ob sie in die Umgebung der Wunde erfolgt oder nicht, ist wohl gleichgültig. Man muss darin nur keine eigentliche Heildosis sehen, sondern gewissermassen einen Impfschutz bei ausgebrochenem Tetanus gegen weitere Infektion. Dass die spezifisch-therapeutische Wirkung auf anderen Wegen zu erstreben ist, unterliegt keinem Zweifel. Ebenso sicher ist es, dass die alte Behringsche Auffassung, in 100 Antitoxineinheiten eine Heildosis zu erblicken, durch praktische Erfahrungen widerlegt wurde.

2. Die intramuskuläre und intravenöse Anwendung.

Beide Methoden stehen sich in ihrer Wirksamkeit sehr nahe. Intramuskulär wurde bisher relativ selten vorgegangen. Es ist immerhin bemerkenswert, dass ein so kritischer Forscher wie Permin Einspritzungen von Serum in den Muskel denen unter die Haut und in die Gefässe vorzieht.



Intravenös hat das Serum die Aufgabe, zirkulierendes Gift zu neutralisieren. Diese Wirkung wird nach den Erfahrungen des Tierversuchs vollkommen erzielt. Nocard wendete das Verfahren zuerst an. Eine Warnung Behrings, der es als erster empfahl, diskreditierte es wieder (1900). Dann traten besonders v. Graff und Simon wieder warm dafür ein und zahlreichen ausserdeutschen Autoren verdanken wir die Einführung hoher und höchster Dosen in die Blutbahn. Hier sind zu nennen Clintock und Hutchings, Ashurst und Rutherford, Park und Nicoll und besonders Friedmann, der innerhalb 15 Tagen 136 500 und Meyer, der in 6 Tagen 127 000 Antitoxineinheiten einverleibte. Von deutscher Seite wurde die Notwendigkeit hôher Dosen betont durch Kümmell, Lexer, Kreuter, Dreyfus und Unger, Pribram, die intravenöse Injektion im allgemeinen gelobt von Kirchmayr, Klaussner u. a.

Bei jedem ausbrechenden Tetanus ist sofort mit intravenöser Serumbehandlung zu beginnen. Vor grossen Serummengen braucht man sich nicht zu scheuen. Nur eine vorhergegangene subkutane Schutzimpfung erfordert Vorsicht wegen der Anaphylaxiegefahr. Verboten ist sie bei einem Intervall von 10—14 Tagen. Im übrigen wird das Serum in der Blutbahn gut vertragen. Dass es regelmässig zu Fieber führe (Dreyfus), ist nicht richtig. Sonstige leichtere Nebenerscheinungen wie Exantheme sind belanglos. Wegen der raschen Ausscheidung des Antitoxins muss man stets für einen Vorrat im Blute sorgen, da die Toxinzufuhr höchstwahrscheinlich schubweise vor sich geht. Eine gewisse „Überschwemmung" (Dreyfus) ist notwendig. Aber nicht die Serumquantität, sondern der Gehalt an Antitoxineinheiten ist ausschlaggebend. Je hochwertiger das Serum, desto weniger Vehikel ist erforderlich.

Man beginnt sofort mit 200 Antitoxineinheiten, die man nach Bedarf täglich wiederholt, sogar bis auf 500 Antitoxineinheiten steigern kann. Mit dem Abklingen der Erscheinungen geht man zurück. Im allgemeinen setze man die intravenösen Gaben nicht über 10 Tage fort (Anaphylaxie!).

3. Die endoneurale und intraspinale Anwendung.

Nach dem heutigen Stande unseres Wissens haben beide Methoden die Aufgabe, die Giftleitung im Nerven zu sperren, das eine Mal in der Kontinuität, das andere Mal zentral. Diese Giftsperre in der Nervenleitung ist ebenso wichtig wie die Entgiftung von Blut und Lymphe. Sie muss daher bei jedem Tetanusfall angestrebt werden.

Die endoneurale Serumeinspritzung geht auf die Versuche von Brunner, Meyer und Ransom zurück, welche den Gifttransport im Nerven aufdeckten. Von Küster zuerst ausgeführt, wurde sie von Kocher, Härtler, Rogers, Clairmont, Mangoldt, Mandry und Brandenstein nachgeprüft. Die praktischen Erfolge gestatten kein eindeutiges Urteil über den Wert der Methode, auch wenn sie günstig sind. Sawamura hält sie theoretisch sofort bei lokalem Tetanus für berechtigt, wo sie auch A. W. Meyer neuerdings lobt. Permin spricht ihr jeden Nutzen ab. Abgesehen von dessen theoretischen Bedenken



ist ihre praktische Durchführung nicht leicht. Gewöhnlich besteht schon Unsicherheit, in welchem Nervenstamm man die Leitung anatomisch annehmen muss und wo man sperren soll. Es war daher mehrfach nötig, durch grosse Operationen den zugehörigen Plexus freizulegen. Damit kann die Methode nie Allgemeingut der Behandlung werden. Eine perkutane Antitoxinblockade der Nerven — ohne Freilegung — wie sie Dreyfus und Heile ausführen, erfordert grosse Übung, um nur einigermassen sicher zu sein. Ein anderes Prinzip und Extrem verfolgt Kempf durch Einnähung von Metallkanülen in den Nerven zur Ableitung des Giftnachschubes. Um diese sicher zu stellen, würde er sogar den Nerven durchschneiden und einnähen! Kempf wird kaum Nachahmer finden.

Als Einzeldosis in den Nerven werden allgemein 100 Antitoxineinheiten angewendet.

Die intraspinale Serumbehandlung wurde schon im Jahre 1900 durch v. Leyden und Blumenthal als die praktisch und theoretisch empfehlenswerteste hingestellt. Bei der Infusion in den Subduralraum wird das Antitoxin nicht nur sehr rasch in Blut und Lymphe aufgenommen, sondern verhindert noch im Nerven wanderndes Toxin daran, das Rückenmark zu erreichen.

Günstige praktische Erfahrungen verschafften der Methode immer zahlreichere Anhänger. Hofmann, Jacobsohn und Pease, Pancrazio, Castaigne, Touraine und Françon, Neugebauer, Heuls, Buffagni, Adam, Millioni, Merle, Ashhurst und Rutherford berichten über manchmal überraschende Erfolge. Eine besonders gewichtige Empfehlung und verbesserte experimentelle Begründung erfuhr das Verfahren durch die Arbeiten von Permin und Gottlieb und Freund. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die intraspinale Injektion vom theoretischen Standpunkt aus gesehen allen anderen vorzuziehen sei, da sie allein Toxin zu vernichten vermöge, das sich noch in den Nerven befindet. Damit erfüllt sie ihre Aufgabe in vollkommenster Weise, die Blockade der Nervenleitung durchzuführen.

Die Subduralinfusion von Antitoxin ist dann auch in letzter Zeit Gemeingut der Serumtherapie geworden. Kümmell, Dreyfus und Unger, Heile, Völcker, Kreuter, Nicoll, Grundmann, Pribram, Heddaeus u. v. a. empfehlen sie wärmstens.

Die Technik ist einfach. Durch Lumbalpunktion nach Quincke zwischen den Dornfortsätzen der oberen Lendenwirbel wird annähernd so viel Liquor abgelassen als Serum eingespritzt werden soll. Unter Umständen sind Morphiumgaben oder Chloroforminhalationen nötig, um stärkere Krämpfe zu verhindern und die Starre der Rückenmuskeln zu überwinden, welche die Wirbel aufeinanderpresst. Sodann werden 100 bis 150 Antitoxineinheiten langsam infundiert. Nach der Infusion ist es wichtig, Oberkörper und Kopf in schräge Tieflagerung zu bringen, um eine möglichst gleichmässige und hoch hinaufgehende Verteilung des Antitoxins im Rückenmarksraum zu erstreben. Je höher oben am Stamme oder Extremitäten die Verletzung, desto strenger ist darauf zu achten.

Die Subduraleinspritzungen werden gut vertragen und können mehrere Tage nacheinander wiederholt werden. Kreuter hat sie schadlos in einer Woche sechsmal, stets in Narkose, bei einem schweren,

ausgeheilten Fall gemacht. Vielfach, schon von Blumenthal, wurden recht erhebliche Temperatursteigerungen danach beobachtet. Auch Exantheme scheinen sich besonders gern zu zeigen. Öfter findet man bei wiederholten Punktionen Trübungen des Liquor, durch zahlreiche leukozytäre Elemente bedingt. Zu einer gewissen Meningealreizung kann es kommen. Eine infektiöse Meningitis darf der Serumeinspritzung als solcher nicht folgen. Bei ungünstigen örtlichen Wundverhältnissen, Dekubitus, jauchenden Wunden, wird man leider auf die intraspinale Einspritzung verzichten müssen. Es sei denn, dass man sich mit Lewandowsky dazu entschliesst, nach Jonescu das Antitoxin zervikal einzuspritzen. Lewandowsky will damit eine Konzentration und Massenwirkung des Antitoxins in der Gegend der lebenswichtigen Zentren erreichen und besonders die Gegend des Phrenikusursprungs versorgen.

4. Andere Anwendungsformen.

Die intrazerebrale Applikation versuchten Roux und Borrel beim Tier mit anscheinend gutem Erfolg. Die Erfahrungen am Menschen wurden von Courmont und Doyon, von Rozenraads und Lambert zusammengestellt. Sie erstrecken sich auf etwa 60 Fälle und ergaben eine schlechte Statistik. Die Resultate wurden auch nicht besser als man die Injektion in die Seitenventrikel nach Kocher einführte. Die Mortalität ist sehr hoch geblieben, Blutungen und Gehirnabszesse waren häufig die Erfolge der operativen Massnahmen am Gehirn. Vereinzelte günstige Erfahrungen (Henry, Franchin) vermögen den Eindruck nicht abzuschwächen, dass die Methode sehr gefährlich und heutzutage so gut wie verlassen ist.

Die intraarterielle Injektion entsprang auch dem Wunsch, das Antitoxin möglichst rasch und ausgiebig dem Gehirn zuzuführen, da man neuerdings (Permin) den zerebralen Ursprung der Krämpfe in den Bereich der Möglichkeit zieht. Bleichröder, Löb, Unger und Heddaeus haben sie versucht. Lewandowsky spricht ihr die Berechtigung ab.

Die epidurale Methode von Sicard entbehrt jeder Grundlage.

Anhangsweise seien noch erwähnt die Bestrebungen, das Serum von Tetanuskranken oder Rekonvaleszenten therapeutisch zu verwerten (Wiedemann). Schottelius und Noeggerath, sowie Wintz haben uns jedoch experimentell gezeigt, dass die aktiv erworbenen Immunkörper beim Menschen so gering sind, dass sie für eine praktische Verwertung nicht in Frage kommen. Die unspezifische Behandlung mit Aszitesserum nach Durlacher, der den abgebauten Eiweissstoffen antitoxische Wirkungen zumisst, ist theoretisch wertlos.

5. Die Leistungen der Antitoxintherapie.

Es ist weder Aufgabe noch Zweck dieser Zeilen, eine beweisende Statistik anzuführen. Bei der Vielseitigkeit der Behandlungsmethoden des Tetanus wird dies überhaupt kaum je möglich sein. Man kann nur mit einigen Beispielen illustrieren, wie es um die Sache stand vor Einführung der Serumbehandlung, wie es nach derselben geworden ist und was uns die Autoren berichten, welche nach neuen Prinzipien, d. h.



intravenös und intraspinal bei Verwendung hoher Dosen, vorgegangen sind. Bei der augenblicklichen Erschwerung des Literaturstudiums werden auch diese Beispiele beschränkt bleiben.

Die Gesamtmortalität betrug in der Vorserumzeit 80—90 %. Welche Wandlung das Serum brachte, ergibt die beste Statistik von Permin. Sie ist aus 18 chirurgischen Kliniken gesammelt, ohne Rücksicht auf die Injektionsart. Nur intrazerebral behandelte Fälle wurden ausgeschieden. Unter 330 Erkrankungen stellte er eine Gesamtsterblichkeit von nur mehr 62,1 % fest. Besonders instruktiv sind Permins Zahlen aus dänischen Ermittelungen, wo unter 199 Fällen 78,9 % ohne Serum, und unter 189 Fällen nur 57,7 % mit Serum zugrunde gingen. Es ist ein selten einheitliches Material, kritisch gesichtet und zu wirklichen Vergleichen geeignet. Auch beim Tetanus der Kinder ist die Sterblichkeit von 81,6 % auf 57,4 % durch die Serumbehandlung gedrückt worden.

Noch besser sind die Ergebnisse, seit mit grossen Mengen von Antitoxineinheiten intravenös und subdural vorgegangen wird. Dabei ist allerdings in Betracht zu ziehen, dass teilweise eine wesentliche Verbesserung der symptomatischen Behandlung mitgewirkt hat. Kreuter hatte bei 31 Fällen einheitlich intravenös und intraspinal behandelt, eine Sterblichkeit von 35,5 %, Dreyfus und Unger bei 32 Kranken eine solche von 31,5 %, Lexer im Hamburger Marinespital nur 17 %. Pribram hatte allerdings unter ganz besonders schweren Fällen bei 41 Erkrankungen 22 Tote.

Im ganzen sind die Fortschritte der Serumbehandlung unverkennbar. Über ihre Berechtigung und Notwendigkeit bei jedem ausgesprochenen Tetanus sind die Akten geschlossen.

C. Die symptomatische Behandlung des Tetanus.

Alle symptomatischen Mittel haben die gleiche, höchst bedeutungsvolle Aufgabe. Sie bekämpfen die Erscheinungsformen des Tetanus, die Krämpfe und die Muskelstarre. Die symptomatische Therapie ist ebenso unentbehrlich wie die spezifische. Ihre Leistungen sind ganz verschieden. Das in den Zentralorganen verankerte Gift ist unbeeinflussbar. Aber seine Wirkung in der Peripherie lässt sich einschränken und unterdrücken. Diese zweite Hauptaufgabe der Tetanusbehandlung haben die Symptomatika zu erfüllen. Von einzelnen derselben wurde eine spezifische, antitoxische Wirkung behauptet. Das ist bedingt richtig, auch tierexperimentell nachzuweisen. Es ist jedoch unrichtig, aus diesem Grunde auf die Serumbehandlung verzichten zu wollen. Das Antitoxin wird in seiner spezifischen Kraft von keinem anderen Mittel auch nur annähernd erreicht. Ausserdem sind die Chemikalien zum Teil starke Gifte, während das Pferdeserum nahezu indifferent ist. Heute ist daher eine Diskussion darüber, ob man serotherapeutisch oder symptomatisch vorgehen solle, nicht mehr angängig. Die Frage ist zugunsten beider Verfahren entschieden. Jedes hat seine Aufgabe, sein Ziel und seine Grenze. Eine richtige Sachkenntnis wird in richtiger Abwägung den richtigen Weg finden.



Die Anwendung symptomatischer Mittel gegen den Starrkrampf ist alt. Sie erwuchs aus der Erkenntnis, dass die Krämpfe den Kranken konsumieren oder ersticken, und aus dem Bedürfnis, den qualvollen Leiden wirksam entgegenzutreten. Sedativa, Hypnotika und Narkotika wurden in bunter Reihenfolge angepriesen, fast keines blieb unversucht, fast alle haben enttäuscht. Immerhin haben uns die Erfahrungen der letzten Jahre auch darin weitergebracht.

I. Die Magnesiumsulfatbehandlung.

Eine vorzügliche Übersicht über das Magnesium als Mittel gegen Tetanus und als Narkotikum verdanken wir Bürgi (1915). Zur Bekämpfung des Starrkrampfes wurde es von Meltzer und Auer (1905) empfohlen, in Europa durch eine Aufsehen erregende Mitteilung Kochers (1912) in weiteste Kreise getragen. Die zahlreichen Tetanusinfektionen zu Beginn des gegenwärtigen Krieges förderten das pharmakodynamische Studium und die praktische Verwertbarkeit des keineswegs ungefährlichen Mittels. Es ist, wie Brom, ein anorganisches Narkotikum. Seine kurareähnlichen Eigenschaften waren durch Golyet, Cahours und Binet erwiesen. Nach Tierversuchen war es bis vor kurzem unklar, ob die Magnesiumsalze neben ihrer Kurarewirkung auch noch narkotische Eigenschaften haben. Straub nimmt eine Blockade der motorischen Nervenendigungen der Skelettmuskulatur an. Mansfeld sah ausgesprochene narkotische Erscheinungen, während Starkenstein sowohl eine zentrale wie eine periphere Magnesiumwirkung akzeptiert. Cloëtta findet keinen Unterschied zwischen zentraler und peripherer Wirkung, die nebeneinander hergehen. Auch Bürgi schliesst aus den Beobachtungen am Menschen, dass die Magnesiumsalze peripher lähmend auf motorische und sensible Nerven wirken, dass sie aber auch zentrallähmende Substanzen, mithin eigentliche Narkotika sind, wie fast alle Nervengifte. Die Narkose verläuft sprunghaft. Die Magnesiumsalze folgen nicht der Lipoidtheorie (Cloëtta). Praktisch sehr wichtig ist der teilweise Antagonismus des Magnesiums zum Kalzium (Meltzer), soweit die narkotische Wirkung in Betracht kommt. Kalziumchlorid intravenös kann lebensrettend wirken. Subkutan, intramuskulär und intraspinal hat man von Magnesium einzig und allein die Lähmung der Atmung zu befürchten. Intravenöse Einverleibung von Magnesiumsalzen dagegen kann zu Herzstillstand führen, noch bevor die Respiration wesentlich beeinflusst wird (Bürgi). Kombination einer Magnesiumverbindung mit irgend einem anderen Narkotikum haben potenzierte narkotische Kraft (Bürgi). Mansfeld hat alle gebräuchlichen Narkotika daraufhin geprüft. Die Verstärkung ging bis auf das Zehnfache des Additionswertes hinauf. Die an und für sich geringe Narkosenbreite des Magnesiumsulfates lässt sich durch Hypnotika (Luminal) bis auf 75 % erhöhen (v. Issekutz). v. Issekutz fand, dass besonders Morphium und Narkophin die Giftigkeit des Magnesiumsulfates steigern und hält die gleichzeitige Verwendung für verboten. Auch Straub und Zülzer warnen vor der Kombination mit anderen Sedativen. Per os kommt dem Magnesium bekanntlich eine im wesentlichen nur abführende Wirkung zu.



Im Tierexperiment ist der Erfolg der Magnesiumbehandlung nicht sehr beweisend. Die meisten Tiere sterben an Tetanus oder an Magnesiumvergiftung. Die Erfahrungen am Menschen scheinen günstiger geworden zu sein. Ein sicheres Urteil ist nicht möglich, weil man damit rechnen muss, dass — wie gewöhnlich — Misserfolge nicht immer veröffentlicht werden. Das Mittel birgt zweifellos Gefahren, aber auch unverkennbare Vorzüge. „Ein Arzt, der sich die notwendigen theoretischen Grundlagen über die pharmakologische Stellung des Magnesiums verschafft hat, der vorsichtig behandelt und seine Kranken sorgfältig beobachten lässt, sollte sich die einleuchtenden Vorteile dieser Therapie nicht entgehen lassen" (Bürgi). Sie wird jedoch im allgemeinen nur unter klinischen Verhältnissen durchführbar sein. Ob regelmässig fortlaufende Temperaturmessungen über die Schwierigkeiten der Dosierung hinweghelfen (Schütz), ist für den Menschen noch nicht erwiesen. Schütz hält es für möglich, da Magnesium auch zur Narkose des Wärmezentrums und dadurch zu Temperatursenkungen führe (beim Kaninchen). Diese seien im Tierversuch die zuerst auftretenden und am besten messbaren Symptome der Magnesiumnarkose. Kocher weist darauf hin, dass es genügt einen Nachlass der Muskelstarre und der Anfälle zu erzielen. Rechtzeitige Wiederholung der Dosen führt zu erwünschter Kumulation. Bei refracta dosi sind sehr grosse Mengen zulässig, da Ausscheidung und Resorption parallel gehen.

1. Die subkutane Anwendung.

Die Einspritzungen unter die Haut wurden zuerst von Greely und Lyon, Paterson und Parker therapeutisch angewendet, dann besonders von Stadler in ihrer Technik ausgebaut. In Selbstversuchen fand er, dass 5,5 % (isotonische) und 11 %ige Lösung bei der Injektion wenig reizten, später aber Nachschmerz verursachten. Die 22—25 %igen Lösungen reizen momentan, doch verliere sich die Schmerzhaftigkeit in kurzer Zeit. Stadler schlägt die 30—40 %ige Lösung als geeignetste vor, auch schon wegen der kleinen Injektionsvolumina. Als Dosis wird pro injectione 5 g und pro die 10—25 g Magnesiumsulfat anzusetzen sein. In Amerika gab man ebenfalls 10—20 g innerhalb 24 Stunden subkutan, also 10—20—25 ccm einer 36 %igen Lösung. Auch nach Dreyfus wird die 30 %ige Lösung subkutan gut vertragen, wenn sie in nicht zu grossen Gesamtdosen gegeben wird. Bei Dosen von 20 g pro die beobachtete er schwere Störungen des Kreislaufsystems. Daher sei zu empfehlen, nur kleinere Gesamtdosen subkutan (5 bis höchstens 12 g in 24 Stunden in drei Injektionen) anzuwenden.

Falk stieg in einem Fall von 0,5—4,0 g in 24 Stunden, in einem anderen von 0,4—3,6 g. Siemon empfiehlt täglich 2—3 Injektionen von je 10 ccm einer 25 %igen Lösung, Usener verwendet eine 40 bis 50 %ige Lösung in zweistündlichen Pausen (0,15—0,2 g pro kg Körpergewicht). Auch Weintraud, Grundmann und Hochhaus sind Anhänger des Verfahrens.

Meltzer und Kocher (1915) schlagen die subkutanen Einspritzungen vor, wenn sich Anfangssymptome des Tetanus einstellen. Als Maximaldosis hat 1,5 g pro kg Körpergewicht zu gelten. Es sei notwendig, den vierten Teil davon in 24 Stunden durch viermalige In-



jektion zu erreichen. Die Einspritzung ist zu wiederholen, sowie anfallsweise Krämpfe auftreten. Meltzer gibt 0,3 g pro kg viermal täglich. Straub hält die subkutanen Gaben nur für leichte Fälle geeignet, da die sehr rasche Ausscheidung nur eine kurze Nervenblockade ermöglicht. Mielke verwendete bei einem Fall in 24 Einspritzungen 61 g Magnesium. Pribram sah bei 2—4stündlichen Einspritzungen von 25 %iger Lösung ebenfalls gute Erfolge. Kausch war wenig befriedigt von Subkutaninfusionen einer 3—6 %igen Lösung, je 1 Liter bis dreimal täglich.

Besonders zu empfehlen dürfte die subkutane Dosierung bei Kindern sein. Falk konnte bis auf 9 g pro Tag gehen, ohne Schaden zu sehen. Im allgemeinen wird man eine Tagesdosis von 0,5—0,7 g pro kg Körpergewicht berechnen und wird subkutan in leichten Fällen und bei Initialsymptomen vorgehen.

2. Die intravenöse und intramuskuläre Anwendung.

Beide Verfahren sind bisher am wenigsten erprobt. Resorption und Ausscheidung des Magnesiumsulfates erfolgen hierbei am raschesten. Die Wirkung ist daher flüchtig, schädliche Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem sind drohend.

Meltzer empfiehlt bei schweren Krämpfen 0,5 g pro kg mit etwas Äther intramuskulär. Bei Nephritis ist diese Kombination jedoch verboten. Kocher gibt $^2/_3$ der Dosis, die sich auf 1,5 g pro kg Körpergewicht ergibt, eventuell sechsmal pro Tag.

Um intravenös eine Dauerwirkung zu erzielen, schlug Straub intermittierende Infusionen von 50—150 ccm einer 2,5—3%igen Magnesiumsulfat-Kochsalzlösung vor bis zu einer Gesamtmenge von $1^1/_2$ Liter. Herztätigkeit und Blutdruck werden zwar vermindert, aber in nicht bedenklichem Masse. Die Zuflussgeschwindigkeit der Lösung lässt sich nach Bedarf regulieren. Die Erfahrungen am Menschen sind noch spärlich. Bürgi hält es noch für fraglich, ob eine lange fortgesetzte intravenöse Magnesiumbehandlung schliesslich nicht doch für das Herz eine ernste Gefahr in sich schliesst.

Liebold spritzte 2—3 mal täglich 10 ccm einer 15 %igen Lösung in die Venen ein.

Kocher zieht die Methode für schwerste Fälle auch in Kombination mit Äther in Betracht.

3. Die intraspinale Anwendung.

Wie Meltzer und Auer zeigten bewirkt Magnesiumsulfat in direkter Berührung mit dem Nerven ähnlich wie Kokain einen Leitungsblock. Bei intraspinaler Einverleibung[1]) kommt wohl durch den Kontakt mit den vorderen und hinteren Wurzeln eine motorische und sensible Lähmung in der Peripherie zustande. Bürgi und seine Mitarbeiter fanden jedoch auch eine Anreicherung von Magnesium im Rückenmark selbst in der Nähe der Injektionsstelle. Weiterhin kann man

[1]) Zuerst von Blake und Logan gemacht.

einen Zustand tiefer Narkose erwirken. Dieser ist völlig reversibel und durch Einspritzung von Kalziumsalzen glatt zu beseitigen.

Intraspinal erzielt man jedenfalls Lähmungen, die bis zur völligen Muskelerschlaffung getrieben werden können. Der Hauptvorzug der Methode besteht in der Dauerwirkung. Sie kann sich bis auf 24 Stunden erstrecken, ohne Herz und Atmung wesentlich beeinflussen zu müssen. Die Substanz bleibt wohl lange Zeit an Ort und Stelle im Duralsack liegen (Arnd). Sie bewegt sich nur langsam, je nach der Lagerung des Patienten, intradural fort und wird jedenfalls nicht leicht und nur allmählich in kleinen Portionen resorbiert (Bürgi). Durch Tieflagerung des Oberkörpers lässt sich die Magnesiumwirkung mit Leichtigkeit bis auf das Halsmark ausdehnen. Eine Näherung an die Medulla oblongata ist wegen der Lähmung des Atemzentrums höchst gefährlich.

Bei der intraspinalen Dosierung wird man an den von Meltzer angegebenen Zahlen festhalten und 0,03 g Magnesiumsulfat pro kg Körpergewicht als Grundlage nehmen. Ob man eine 25 $^0/_0$ige (natürlich sterilisierte!) Lösung (Meltzer), oder nach Kocher eine 15 $^0/_0$ige nimmt, dürfte weniger bedeutungsvoll sein. Eine sichere Dosierung fehlt noch durchaus.

Die Technik ergibt sich aus einer Spinalpunktion im Lumbalteil, bei starkem Opisthotonus unter Umständen in Chloroformnarkose. Man lässt annähernd soviel Liquor ab als der Injektionsmenge entspricht, die in langsamem Tempo einverleibt wird. Hierauf wird der Kranke horizontal gelagert bei leicht erhöhtem Kopf, um eine gleichmässige Diffusion und eine Aussparung der Oblongata zu erzielen. Die Wirkung tritt in spätestens $^1/_2$ Stunde ein. Die Krämpfe müssen aufhören, die Muskelstarre soll nachlassen. Die untere Körperhälfte ist meist paraplegisch und anästhetisch, spontane Urinentleerung oft unmöglich, die Sehnenreflexe sind erloschen. Oft folgt ein mehrstündiger ruhiger Schlaf. In Unterbrechungen ist Nahrungszufuhr möglich.

Die Dauer dieser Magnesiumnarkose richtet sich nach der Schwere der Infektion und der Grösse der Dosis. Schwerste Fälle werden nur vorübergehend beeinflusst. Sowie neuerdings Krämpfe auftreten, sind Wiederholungen der Einspritzung nötig, welche die Gefahr der Atemlähmung erhöhen.

Das intraspinale Verfahren bleibt für schwerste Fälle reserviert. Der Kranke ist dauernd zu überwachen. Zur Bekämpfung des drohenden Atemstillstandes müssen alle Massnahmen getroffen sein.

Worin bestehen diese? Zunächst kommen die pharmakologischen Antagonisten des Magnesiumsulfates in Betracht; in erster Linie Kalziumchlorid, das manchmal blendend wirkt, nach Cloëtta wegen der Blitzartigkeit des Atemstillstandes aber auch zu spät kommen kann. Man gibt bis 10 ccm einer 5 $^0/_0$igen Lösung intravenös. Ferner wurde schon von Meltzer, aber auch von anderen Physostigmin empfohlen. $^1/_2$ ccm einer 1 $^0/_{00}$igen Lösung wird subkutan gespritzt. Dreyfus mahnt mit Recht dabei zur Vorsicht wegen eventueller Herzschädigung, Bürgi ist ganz dagegen.



Als weitere Massnahme hat man an die Säuberung des Duralsackes vom Magnesium heranzugehen. Man macht die Auswaschung des Subduralraumes mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerscher Lösung nach Meltzer und Arnd durch mehrfaches Einspritzen und Ablassen einer Menge von mindestens 20 ccm bei Erwachsenen.

Bei ganz schweren Störungen der Atmung vermag nur die künstliche Atmung unter Überdruck zu helfen. Der Erfolg der Insufflation von Luft oder Sauerstoff durch geeignete Apparate (wie den Brauerschen) ist allgemein erwiesen (Meltzer, Kocher, Stadler, Weintraud, Leschke, Unger u. a.). Man wird zunächst versuchen, die Luft- oder Sauerstoffzufuhr durch Einlage eines Katheters in die Trachea zu ermöglichen. Nur bei Krampfasphyxien wird man sich zur Tracheotomie entschliessen müssen. In neuerer Zeit vermittelte uns Kocher einen neuen Meltzerschen Apparat, der durch einen Blasebalg oder eine Sauerstoffbombe betrieben wird und mit einer dicht ansitzenden Gummigesichtsmaske versehen ist.

Dass Atemlähmungen auch ohne Tieflagerung vorkommen können (Heile), ist theoretisch verständlich. Die künstliche Respirationsmöglichkeit gehört eben zur Magnesiumbehandlung und stellt nicht die Korrektur einer über das Ziel hinausschiessenden Therapie dar (Pribram).

Eunike erlebte Halluzinationen nach Magnesiumsulfat, Stromeyer trophische Störungen mit riesigen Dekubitalgeschwüren. Nach Heile entwickeln sich in der Pia chronisch-entzündliche Zustände, und kommt es zu einer Konsistenzvermehrung des Rückenmarks. Diese wird als örtliche Wirkung des Magnesiums aufgefasst und als besonders wertvoll bezeichnet.

Ein endgültiges Urteil über die Leistungsfähigkeit der intraspinalen Magnesiumbehandlung ist noch nicht möglich. Die Statistik ist zu wenig umfangreich, um Prozente zu berechnen. Dies gilt auch für die Zahlen Stadlers. Trotz ihrer Gefahren scheint die Methode, dank der Bemühungen Kochers ein wertvoller Bestand in der symptomatischen Tetanusbehandlung zu werden. Aber sie bleibt zunächst schwersten Fällen vorbehalten, bei denen die Bedingungen einer klinischen Beobachtung erfüllbar sind.

Zuelzer (1915) glaubt in dem glyzerinphosphorsauren Salz ein Präparat gefunden zu haben, das die guten Wirkungen des Magnesiums enthält und die schlechten des Sulfates vermeidet. Weitere Narkotika zu geben, ist auch hierbei untersagt. Es soll erst intravenös, dann subkutan verabreicht werden. Klinische Erfahrungen am Menschen fehlen noch vollständig.

II. Die Karbolbehandlung nach Bacelli.

Bacelli hatte bei akuten und chronischen Neuralgien eine ausgesprochen sedative Wirkung des Phenols gesehen. Seine günstigen Erfahrungen brachten ihn auf die Idee, den Starrkrampf mit Karbolinjektionen zu behandeln. Der erste erfolgreich behandelte Fall wurde 1888 veröffentlicht. Seitdem hielt Bacelli hartnäckig an seiner Methode fest, an der besonders auch seine Schüler hingen.



Ascoli berichtete 1898 über 32 Heilungen unter 33 Fällen, Vallas 1902 über 80 Fälle mit 72 Heilungen. Als einzige Erklärung für diese überraschenden Resultate bringt Vallas die Annahme, dass die Tetanusinfektionen in Italien an und für sich leichter seien als in anderen Ländern. Damit erregte er lebhaften Widerspruch bei Bacelli und seinen Anhängern, welche ihre guten Resultate nur der Überlegenheit der Karboltherapie über alle anderen Behandlungsarten zuschreiben.

Dass die Karbolsäure eine beruhigende Wirkung auf die nervösen Zentren hat, wurde auch von Rose, Salkowski, Sahli und Heddaeus bewiesen. Courmont und Doyon (1899) fanden im Tierversuch keinen Einfluss auf den Verlauf der Tetanusinfektion und erklärten die Methode nach ihren experimentellen Erfahrungen für wertlos. Dass Karbol in vitro die Toxizität des Tetanusgiftes vernichtet, war schon durch Tizzoni und Cattani (1890) bekannt. Kitasato, Tizzoni u. a. zeigten (1891), dass eine 1,5 $^0/_0$ige Karbollösung in 30 Minuten auch Tetanuskulturen abtötet.

Imperiali (1911) sammelte aus der Literatur 190 mit Karbolinjektionen behandelte Fälle. Von 15 foudroyanten Erkrankungen verliefen 14 tödlich, bei 38 sehr schweren betrug die Sterblichkeit 18,5 $^0/_0$, bei 94 schweren nur 2,12 $^0/_0$.

Roehrich (1913) stellt 298 Einzelbeobachtungen zusammen mit 21,47 $^0/_0$ Mortalität. Er betont auch die besondere Affinität des Karbols zum Zentralnervensystem und verleiht ihm ausser der antiseptischen Kraft noch eine sedative, antipyretische und durch Produktion „spezifischer" Seitenketten antitoxische Wirkung. Das Material ist jedoch ziemlich lückenhaft, die Inkubationen sind sehr unvollständig, die klinischen Daten zum grössten Teil mangelhaft. Selbst aus diesem grossen Material ist es daher nicht möglich, die Methode richtig zu bewerten.

Fraas (1913) hat drei Fälle neben rationeller Serumtherapie mit grossen Dosen Karbol behandelt und glaubt, eine günstige Wirkung festgestellt zu haben. Er empfiehlt, intramuskulär vorzugehen. Constantini spritzt dreimal je 2 ccm einer 3 $^0/_0$igen Lösung (in physiol. Kochsalz) intravenös. Resnevic berechnet sogar eine Mortalität von 10 $^0/_0$.

In neuester Zeit empfahlen Arnd und Krumbein Karbol und Salol, von dem sie auch bei Mäusen einen günstigen Einfluss nachwiesen.

Hochhaus fand die sedative Wirkung weit geringer als bei Magnesiumsulfat, Voelcker sah — bei gleichzeitiger Serumtherapie — gute Resultate. Stadler hält die Heilerfolge der Phenolbehandlung auch nach eigenen Erfahrungen für sehr bemerkenswert.

Kümmell (1915) erklärt die Methode für zu gefährlich und wirkungslos. Dreyfus kommt zu keinem sicheren Urteil, Kreuter u. v. a. haben keinen Einfluss auf wirklich schwere Fälle gesehen.

Die Technik des Bacellischen Verfahrens besteht in subkutanen Einspritzungen einer 2—3 $^0/_0$igen Korbollösung. Eine Wirkung sei nur von hohen, bis über die Maximaldosis (1,5 g) hinausgehenden Gaben zu erwarten. Man beginnt mit Tagesdosen bis zu 0,5 g und steigt rasch zur erforderlichen Höhe. Genaue Urinkontrolle ist besonders zu Beginn der Behandlung notwendig. In der





Regel ist die Karboltoleranz sehr gross. Die maximal erreichte Dosis kann mehrere Tage nacheinander gegeben werden. Lassen die Erscheinungen des Tetanus nach, dann vermindere man im gleichen Massstab die Tagesdosen an Karbol. Bei jeder Verschlimmerung steige man sofort wieder an.

In einzelnen Fällen (Resnevic) sind Gesamtmengen bis zu 14,5 g Karbol in relativ kurzer Zeit ohne Schaden verabreicht worden.

III. Andere Symptomatika.

Aus der grossen Zahl der in Betracht kommenden Substanzen seien bloss die hervorgehoben, die sich berühmt oder bewährt gemacht haben.

Die **Narkose** in Form von Dauerinhalationen ist vielfach versucht worden. Äther ist wegen der Gefahr der Bronchopneumonie zu verwerfen. Chloroform wurde auch von den Kranken vielfach als Wohltat empfunden. Wegen der Gefahr der Parenchymschädigung ist die Dauernarkose jedoch nicht ungefährlich. Ihr Effekt auf Krämpfe und Muskelstarre ist sehr befriedigend. Auch schwerste Krampfzustände sistieren alsbald. Noel und Souttar führten die intravenöse Narkose in Form von Paraldehyd-Äther-Infusionen in die Tetanusbehandlung ein (1912), die später auch von Atkey empfohlen wurde. In neuerer Zeit gab Hercher 15 ccm Äther in 750 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös und erzielte Aufhören der Krämpfe, während die Starre bestehen blieb. Nach mehrmaliger Wiederholung konnte er einen Fall heilen, bei dem Magnesiumsulfat keinen Erfolg hatte. Hercher glaubt an eine Umstimmung in der Verkettung des ätherlöslichen Lezithins im Zentralnervensystem und an eine Ausscheidung gelockerter Giftmengen.

Chloral ist seit seiner Einführung in die Starrkrampftherapie ein eisener Bestand derselben geblieben. In Dosen bis zu 15 g pro die wird es gut vertragen. Am besten dürften Klysmen sein (Chloral 10,0, Mucilago salep ad 250; pro Klysma 50 ccm). Innerhalb 24 Stunden werden 5—6 derartige Klysmen verabreicht oder per os 20 ccm einer 10 %igen Lösung in etwas Himbeersaft (Dreyfus). Kontrolle von Herz und Gefässen ist wegen der Schädigung durch Chloral stets notwendig. Blutdrucksenkung, Arhythmie, Inäqualität des Pulses zwingen zum Aufhören der Medikation. Das Mittel wurde auch neuerdings wieder viel angewendet und empfohlen von Kausch, Angerer, Goldscheider, Pribram, Dreyfus, Alexander u.a. Besonders in Kombination mit anderen Narcoticis lässt sich eine langdauernde Schlafwirkung erzielen.

Eine ähnliche Wertigkeit kommt dem **Morphium** zu. Sein Nutzen ist allgemein bekannt. Aber auch hierbei sind grosse Dosen notwendig. Blumenthal ist bis zu 0,15 pro die gegangen in Einzeldosen von 0,02. Fortsetzung an mehreren Tagen brachte keinen Schaden. Bei eintretender Besserung geht man allmählich zurück. Eine ganz besondere Stellung weist Pribram dem Morphium zu. Bei dem so gefährlichen Zwerchfellglottiskrampfkomplex, der sich im „epigastrischen Schmerz" ankündigt, fällt dem Mittel eine wichtige Aufgabe zu: die graduelle Einschränkung der Atmung durch hohe Morphiumdosen. Pribram folgert aus dem zentralen Angriffspunkt des Morphium und

der Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, dass es gelingen müsse, die Atemgrösse, wenn nötig, auf ein Minimum zu reduzieren. Da es ferner gelang (Brauer) eine nicht mehr atmende Morphiumvergiftete durch intratracheale Sauerstoffinsufflation ex ultimis zu retten, schliesst Pribram daraus, dass wir vor hohen Morphiumdosen nicht zurückschrecken brauchen, wenn wir zur künstlichen Respiration gerüstet sind. Pribram gab bis 0,3 g pro Tag ohne Zyanose und würde unter der erwähnten Voraussetzung auch weiter gehen. Der Vorschlag Pribrams ist sehr beachtenswert und möglicherweise imstande, die Magnesiumsulfatbehandlung zu übertreffen.

Statt Chloral und Morphium kommen noch in Betracht Pantopon, Bromkali (bis zu 10 g), Kokain (0,01—0,03 g pro die), Urethan (bis zu 15 g), Sulfonal, Opium usw.

Kurare wurde zuerst von Claude Bernard empfohlen, fand jedoch wegen seiner Giftigkeit keine grössere Verbreitung. Etwas mehr versprach man sich von Kuraril (Ryk), mit dem Bergell und Levy arbeiteten. Die Krämpfe wurden vorübergehend gebessert, Kumulation oder Gewöhnung trat nicht ein, schwere Fälle schienen milder zu verlaufen. Man beginnt mit einer Dosis von 2,4 ccm der im Handel befindlichen Lösung. Falls nach $^1/_2$ Stunde keine Wirkung eingetreten ist, steigt man alle 2—3 Stunden um 0,2 ccm bis zur wirksamen Dosis, die vierstündlich wiederholt wird (Blumenthal). In neuester Zeit sah Pribram von Kuraril nicht den geringsten Einfluss auf die Zwerchfell-Glottiskrämpfe, obwohl er bis zu 15 ccm pro dosi intravenös anwandte. Auch Kausch sah nur vorübergehenden Nutzen. Experimentelle Untersuchungen über Kurarin verdanken wir Löwen.

Unter den neueren Präparaten erfreut sich das **Luminal** (als Luminalnatrium) einer besonderen Empfehlung. Meistens wurde es in 20 $^0/_0$iger Lösung subkutan gegeben. Dreyfus gab ruhig dreimal 0,4 g (2 ccm) in 24 Stunden und empfiehlt dies Verfahren angelegentlichst, auch in Kombination mit Morphium. Es sei eventuell imstande, alle anderen Narkotika überflüssig zu machen. Auch Pribram ist sehr davon eingenommen, sieht einen grossen Vorzug in der Injektionsmöglichkeit und hält die Kombination mit Chloralhydrat für die beste. E. Müller hält sogar bis zu 2 g Luminalnatrium pro Tag für zulässig, Kühn blieb bei 1 g.

Spasmuth verordnete dreimal täglich 2 g Methan innerlich, andere gaben Veronal bzw. Medinal (dreimal 0,5), Neuronal (dreimal 0,1).

Selbst **Salvarsan** wurde schliesslich in die symptomatische Tetanusbehandlung aufgenommen. Rothfuchs (1914) hält das Mittel, in Verbindung mit Antitoxin, für wirksam. Er ging intravenös und intralumbal mit Serum vor und gab 0,3—0,4 g Altsalvarsan in Pausen von 6—8 Tagen. Unter 14 Fällen starben nur 2. Man ist geneigt, die Serumbehandlung für ausschlaggebend zu halten. In diesem Sinne sprechen auch die Erfahrungen von Bierbaum mit Arsinolvin.

IV. Chirurgische symptomatische Massnahmen.

Chirurgische Eingriffe bei Tetanuskranken werden im allgemeinen auf komplizierteste Fälle beschränkt bleiben. Sie dienen der Ver-



besserung der Atmung, der Abwehr des Erstickungstodes und der Hebung der Ernährung.

Die **Tracheotomie** hat schon in früher Zeit beim Starrkrampf Anhänger gefunden als Mittel gegen den Krampfverschluss der Glottis. Sie kam jedoch nach Karg (1883) in einen schlechten Ruf und verursachte Komplikationen in Bronchien und Lungen. Kocher empfahl sie prophylaktisch bei der Magnesiumtherapie, um die künstliche Lungenlüftung bei Atemstillstand zu garantieren. Stadler hält diesen Eingriff für die allgemeine Widerstandskraft des Patienten nicht förderlich, da er eine gewisse Disposition zur Bronchopneumonie schafft. Auch sei dem Tracheotomierten die Expektoration des infolge Magnesiumwirkung von Trachea und Bronchien reichlich sezernierten Schleimes schwerer möglich und oft recht peinlich. Bei schweren Fällen und plötzlicher Asphyxie bleibt jedoch kaum ein anderes Mittel möglich. Müller berichtet in neuerer Zeit auch über bessere Erfolge.

Die doppelseitige **Phrenikotomie** (eventuell mit Tracheotomie kombiniert) erstrebt eine Lähmung des Zwerchfells zur Beseitigung der Krämpfe und ermöglicht infolge der Erschlaffung der Muskeln eine ausgiebige künstliche Lungenatmung. Die Operation wurde zuerst und bisher wohl auch allein von Sauerbruch mit Erfolg ausgeführt. Die Nerven wurden nach einem Schnitt am hinteren Sternokleidorand in der Supraklavikulargrube aufgesucht und durchtrennt. Nach der Mitteilung von Fehn gelang es auf diese Weise, den Kranken über 35 schwerste Erstickungsanfälle durch erfolgreiche künstliche Atmung hinwegzubringen und schliesslich zu heilen. Es verblieben zwar noch kleinste aktive Bewegungen des Zwerchfells, durch seinen Hochstand war jedoch der Gasaustausch in der Lunge später beträchtlich reduziert. Pribram betont, dass durch die Zwerchfellslähmung auch die Zirkulationsverhältnisse im grossen Kreislauf begünstigt werden, die im Krampfzustand behindert sein müssen. Zur Einschränkung der Schleim- und Speichelsekretion ist nach Pribram 1 mg Atropin täglich anzuraten. Dadurch wird allerdings der quälende Durst vermehrt.

Eine gewisse Sonderstellung nehmen die schweren Pharynxkrämpfe ein, die so sehr an das Bild der Lyssa erinnern, dass sie als Tetanus hydrophobicus besonders bezeichnet wurden. Hier ist die Gefahr des Verhungerns und Verdurstens so gross, dass eine **Gastrostomie** und die Vermeidung jeglicher Nahrungszufuhr per os unbedingt indiziert ist (Pribram). Sauerbruch sah sich bei seinem Phrenikotomierten auch dazu veranlasst. Einfacher liesse sich in einem geeigneten Falle die linksseitige Phrenikotomie vielleicht mit einer Ösophagostomie vereinen.

V. Allgemeinbehandlung.

Zu diesem abgeschlossenen Kapitel nur wenige Worte! Dass die Pflege des Tetanuskranken eine grosse Rolle spielt, steht längst fest. Isolierung des Patienten und Fernhaltung aller optischen, akustischen und sonstigen Reize, die zu Reflexstössen und Krampfanfällen führen können, ist unbedingt erforderlich. Ebenso notwendig ist eine ständige Wache und erhöhte ärztliche Bereitschaft. Haut -und Mundpflege, protrahierte heisse Bäder (Menzer, Müller, Siemon) bis zu 40° haben



grösste Bedeutung. Energische Bestrahlungen mit der künstlichen Höhensonne (Quarzlampe) empfehlen Jesionek, Lotheissen und Siemon. Die Entleerung von Blase und Darm ist besonders zu berücksichtigen.

Von grosser Wichtigkeit ist auch die Ernährung. In ausgebrochenen Fällen kann sie per os nur in flüssiger Form erfolgen, da der Trismus die Zufuhr sehr erschwert. Wegen der Gefahr der Schluckpneumonie ist grösste Vorsicht geboten. Eventuell kommt die Nasensonde in Frage. Im übrigen wird man mit Nährklysmen nachhelfen. Die subkutane Ernährung liegt noch sehr im Argen.

Ortsunterkunft K., April 1916.

Literatur.

(Eine Bürgschaft für die Vollständigkeit der Angaben ist unter den besonderen Verhältnissen nicht möglich. Mg hebt die Arbeiten über Magnesiumsulfatbehandlung, Bac. die über Karbolbehandlung nach Bacelli hervor; A.T. bedeutet Antitoxintherapie.)

1. Abbe (A.T. intrazerebr.), Annals of surgery 1900.
2. Adam (A.T. subdural), British med. journ. 1906. Nov. 10.
3. de Ahna (Prophylaxe), Med. Klin. 1907. S. 1462.
4. Alberti, Bruno, Cati, Cordero, Finzi, Meoni (Bac.), Policlinico, sez. prat. XVIII. 1911.
5. Alexander, K., Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 46.
6. Allard, E. (Anaphylaxie), Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
7. Allèson (Kaltluftbeh.), Journ. of americ. med. assoc. 1904. Nr. 21.
8. d'Alessandro, Gaz. intern. delle scienze. med. 1901. Nr. 9.
9. d'Ancona (A.T. intralumbal), Gaz. osped. e clin. 1901. Nr. 41.
10. Angerer, A., Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 45.
11. Anschütz (A.T. endoneural), Verhandl. d. Naturforsch.-Vers. 1907.
12. Arnd, C. (Mg), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1913. S. 105.
13. Arnd, C. und F. Krumbein (Bac.), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1914. Nr. 48.
14. Asam, W. (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 32.
15. Ascoli, V. (Bac.), Bullet. della R. Accad. med. di Roma 1897/98. Fasc. IV—VIII.
16. Ashhurst and John (Exper.), Americ. journ. of med. scienc. 1913. S. 77.
17. Atkey, O. (intravenöse Narkose), Lancet. 1913. S. 168.
18. Axhausen (Prophyl.), Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
19. Bacaloglu, C. (A.T. intracerebral), Gaz. des hôp. 1898. Nr. 70.
20. Bacelli (Karbol), Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 23.
21. Derselbe, Riform. med. 1890.
22. Bär, E. (Prophyl.), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1906. S. 737.
23. Derselbe, Ebenda 1910. Nr. 11.
24. Derselbe (Toxinwirkung), Ebenda 1915. Nr. 26.



25. Baher, O. (A.T.), Brit. med. journ. 1896. Nr. 28.
26. Bargellesi (A.T.), Gaz. degli osp. e delle clin. 1897. S. 493.
27. Barker (A.T. subdural), Lancet 1900. Nov. 17.
28. Bazy (Prophyl.), Semaine méd. 1896. Nr. 11.
29. Derselbe (A.T.), Bullet. et mém. soc. chirurg. Paris. T. XXII. S. 186.
30. v. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 35.
31. Derselbe, Beiträge zur experimentellen Therapie. 1904. Heft 7.
32. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 6.
33. Derselbe und Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 49.
34. Derselbe und Knorr, Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. 13.
35. Dieselben, Deutsche med. Wochenschr. 1896. Nr. 43.
36. Bellusi, A. (Bac.), Policlin. sez. prat. XVII. Nr. 50.
37. Berger, Bullet. de l'acad. médic. 1892. Nr. 48.
38. Berger, H. (Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 2047.
39. Berghausen and Howard (Prophyl.), Zentralbl. f. Chir. 1912. S. 550.
40. Berzell-Levy (Kurare), Therap. d. Gegenw. 1904. Heft 9.
41. Bierbaum, K. (Arsinolvin), Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 18. S. 97. 1914.
42. Blake, J. A. (Mg), Annals of surg. 1906. Bd. 5. Sept.
43. Bleichröder (Hirnemulsion), Dissert. Kiel. 1900.
44. Blumenthal, F. (klin. u. exper.), Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30. 1898. Heft 5/6.
45. Derselbe, Med. Klin. 1914. Nr. 44.
46. Derselbe, Urban und Schwarzenberg. Berlin 1914.
47. Derselbe und P. Jacob (A.T.), Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 49.
48. Bockenheimer, Ph. (A.T.), Arch. f. klin. Chir. Bd. 86. 1908.
49. Derselbe, Ebenda. Bd. 87. Heft 4.
50. Bogert, F. (A.T.), Journ. of Amer. med. assoc. 1913. S. 363.
51. Bolton, Mc. C. (A.T.), British med. journ. 1897. Aug. 21.
52. Boudant (A.T.), Thèse de Paris 1896.
53. Bousquet, Bullet. et mém. soc. chir. Paris 1898. Nr. 34.
54. Bradford (A.T.), Lancet 1904. April 2.
55. Brandt, H. (Rezidiv), Zentralbl. f. inn. Med. 1915. Nr. 36.
56. Brauer (O-Insuffl.), Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1012.
57. Broca (Prophyl.), Bullet. mém. soc. chir. Paris. 1896. Nr. 3.
58. Derselbe, Ebenda. Bd. 22. S. 454.
59. Brunner, C. (Exper. u. klin.), Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1890. Bd. 30.
60. Derselbe, Beitr. z. klin. Chir. 1892—94.
61. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
62. Derselbe, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1905. Nr. 7.
63. Derselbe (Erdinfektion), Zentralbl. f. Chir. 1915. Nr. 32.
64. Bruschettini (Toxin), Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 16.
65. Büdinger, Wien. klin. Wochenschr. 1893.
66. Bürgi (Mg), Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 6. Jahrg. 1905. Augustheft (Literatur!).
67. Burckhardt, H., Med. Klin. 1916. Nr. 9.
68. Busch, M. (Prophyl.), Arch. f. klin. Chir. Bd. 82. 1907. H. 1.
69. Buschke (Immunit.), Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 50.
70. Caliari (Bac.), Riform. med. 1892.
71. Callomon, F. (Exanthem, Sehstörung nach A.T.), Med. Klin. 1915. Nr. 27.
72. Caussade, G. et Lévy-Franckel (A.T., Bac., Chloral), Journ. de méd. de Paris. 1913. Nr. 49. S. 960.
73. Cavandoli, S. (A.T.), Gaz. osp. e clinich. 1897. S. 779.
74. Chalmers (A.T.), Lancet 1897. June 5.
75. Chapman (A.T.), Lancet 1897. April 24.



76. Chattot, J. (A.T.), Prov. méd. 1910. Nr. 8.
77. Chauffard et Quénu (A.T. intracerebr.), Presse méd. 1898. Nr. 51.
78. Chemmey (Amput.), Lancet 1898. May 28.
79. Clairmont, P. (A.T. endoneural), Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 49. S. 1300.
80. Mc Clintock and Hutchings (Bac.), Journ. of infect. diseas. Bd. 13. 1913.
81. Cloëtta, M. (Mg), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1915. Nr. 3.
82. Colaneri, X. (Proph., Mg), Gaz. des hôpit. 1912. Nr. 38 u. 41.
83. Collins, E. (Kurare), Lancet 1905. Vol. I. S. 990.
84. Connolly-Cullen (Kurare), Lancet 1904. Sept. 17.
85. Constantinescu (Pilokarpin), Hildebrands Jahresber. 1901.
86. Copley, H. (A.T.), Brit. med. journ. 1899.
87. Corte, P. A. (Bac.), Policlin. 1903. Fasc. 26.
88. Costantini, P. (Karbol intravenös), Gazz. osp. e clin. Jahrg. 35. 1914. Nr. 42. S. 441.
89. Courmont (A.T.), Semaine méd. 1897. Nr. 54.
90. Derselbe und Doyon (Bac.), Prov. méd. 1899. Nr. 33.
91. Dieselben (Monographie), Paris, Baillière, 1899.
92. Dieselben, Soc. de biologie 1892.
93. Dieselben, Semaine méd. 1892.
94. Dieselben, Arch. de physiol. et pathol. 1893.
95. Curti, E. (Bac.), Policlin. 1903. Fasc. 49.
96. Curtillet, H. et P. Lombard (Prophyl.), Zentralbl. f. d. ges. Chir. 1913. S. 203.
97. Dehler (Ther.), Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 36.
98. Delmas (A.T. intracerebr.), Presse méd. 1898. Nr. 77.
99. Delore (Bac.), Gaz. des hôpit. 1900. Nr. 100.
100. Dewar, T. A. (A.T.), Journ. of amer. med. assoc. 1895. Dec. 26.
101. Dönitz, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 27. S. 428.
102. Dor, La semaine méd. 1890.
103. Dreyfus, G. L. (Ther.). Springer, Berlin 1914.
104. Derselbe und W. Unger (A.T. und Narkotika), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 51.
105. Drozdowski, A. (Hirnemulsion), Hildebrands Jahresber. 1900.
106. Dubs, J. (Prophyl.), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1915. Nr. 20.
107. Durlacher (Aszites), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 42.
108. Dutoit, A. (Mg), Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. S. 561.
109. Ebstein (A.T.), Dissert. Giessen. 1903.
110. Eddonees (Bac.), Lancet 1897. Jan. 16.
111. Einhorn, R., Dissert. Freiburg i. Br. 1910.
112. v. Eiselsberg, Wien. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 6.
113. Elbogen, K. (Prophyl.), Der Militärarzt. Wien. Jahrg. 41. 1907. Nr. 5 u. 6.
114. Engelmann (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 32—34.
115. Eunike (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 45.
116. Everling (A.T.), Therapie d. Gegenw. 1911. S. 109.
117. Evler, Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 35—37.
118. Fackenheim, Dissert. Jena 1899.
119. Falk (Mg), Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 35.
120. Farland (Prophyl.), Journ. of amer. med. assoc. 1903. July 4.
121. Faust (Chron. Tet.), Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 3. S. 92.
122. Federschmidt (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 23.
123. Finotti (Ther.), Hildebrands Jahresber. 1897.
124. Fischer (A.T.), Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 88. Heft 4—6.
125. Folet (A.T. intrazerebr.), Bull. e mém. soc. chir. Paris 1898. Nr. 36.



126. Forgue et Roger (A.T. intrazerebr.), Ebenda. 1898. Nr. 37.
127. Fraas, E. (Bac.), Dissert. Tübingen 1913.
128. Freund, P. (Anaphyl.), Beitr. z. klin. Chir. 98. Bd. 1915. 11. kriegschir. Heft.
129. Fricker, E. (A.T.), Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 88. 1907. S. 429.
130. Friedmann, L. J. (A.T.), New York med. journ. Bd. 97. Nr. 14. S. 715. 1913.
131. Fries (A.T.), Dissert. München 1902.
132. Garnier (A.T. intracerebr.), Presse méd. 1898. Nr. 70.
133. Gelibert (Natriumsulfat), Lyon méd. 1901. Nr. 50.
134. Gibb, W. F. (A.T. intrazerebr.), Brit. med. journ. 1899. July 1.
135. Glaser (A.T.), Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 44.
136. Gobet, J. (A.T. dural), Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 47.
137. Godhino e Fausto (A..T) dural, Presse méd. 1902. Nr. 76.
138. Goldscheider, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 26.
139. Derselbe (Klin.), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 10 u. 11.
140. Gornall (A.T.), Brit. med. journ. 1895. S. 924.
141. Graff, E. v. (A.T.), Mitteil. a. d. Grenzgeb. 25. Bd. S. 145. 1912.
142. Graser, E. (Klin. Vortrag), Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 35.
143. Greely, Journ. of amer. med. assoc. 1907. S. 345.
144. Derselbe und Lyon, Ebenda. 1908. S. 1688.
145. Grundmann, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 8.
146. Guljajew, A. N. (Bac.), Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 18. S. 995.
147. Gumprecht (Pathog.), Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 26.
148. Derselbe, Arch. f. ges. Physiol. 1894. Bd. 59.
149. Häberlin, A. (Jod), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1915. Nr. 32.
150. Haberling (A.T.), Beitr. z. klin. Chir. Bd. 24. Heft 2.
151. Hamburger, F. (A.T.), Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 2.
152. Hammer, N. (Lokal. Tet.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 32.
153. Happel (Rezidiv), Ebenda. 1915. Nr. 30.
154. Harf, A. (Tet. lateralis), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 16.
155. Hartley, R. (A.T. und Chloral), Lancet 1895. Dec. 7.
156. Hardouin, P. (A.T.), Presse méd. 1907. Nr. 96.
157. Häuer (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1811.
158. Heckel et Reynès (A.T. intrazerebr.), Presse méd. 1898. Nr. 74.
159. Heddaeus (Referat), Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 11—13.
160. Derselbe, (A.T. intraarteriell), Ebenda 1914. Nr. 44.
161. Heidler, A. (Wundbeh.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 52.
162. Heile, B. (A.T. Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 7.
163. Heilmeier, A. (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 643.
164. Heineck (Mg), Pacific. medic. journ. 1909. April.
165. Hellwig (A. T.), Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 7.
166. Hendley (Sublimat), Brit. med. journ. 1897. Jan. 16.
167. Henls (Lumbalpunktionen), Zentralbl. f. Chir. 1908. S. 1375.
168. Hercher, F. (Äther intravenös), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.
169. Hochhaus (A.T., Mg, Bac.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 46.
170. Hochsinger, Zentralbl. f. Bakter. 1887.
171. Hodson, V. S. (Salz intravenös), Lancet 1904. Sept. 17.
172. Hofmann, M. (A.T.), Beitr. z. klin. Chir. 1907. Bd. 55. S. 697.
173. Holterbach, H. (A.T.), Deutsche tierärztliche Wochenschr. 1910. S. 457 u. 469.
174. Hopkins, S. D. (A.T. intrazerebr.), Med. news 1904. Dec. 10.
175. Huber, G. (A.T.), Beitr. z. klin. Chir. Bd. 77. S. 139. 1912.
176. Hue (A.T. intrazerebr.), Bull. mém. soc. chir. Paris 1898. Nr. 33.
177. Hutchings (Chloreton), Zentralbl. f. Chir. 1909. S. 1755.



178. Hutchings (Frühamput.), Festschr. f. Rindfleisch. Leipzig. 1907.
179. Imperiali (Bac.), Giorn. di medicin. milit. 1910. Heft 10 u. 11. Bd. 58.
180. Issekutz, B. v. (Mg), Therap. Monatshefte. 1915. 39. Bd.
181. Jakobsthal, E. (Prophyl.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 41.
182. Derselbe und F. Tamm (ultraviol. Licht), Münch med. Wochenschr. 1914. Nr. 48.
183. Jehn (Phrenikotomie), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 40.
184. Jerie (A.T.), Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 19. Heft 2.
185. Jesionek, A. (Lichtbeh.), Münch. med. Wochenschr.. 1915. Nr. 9.
186. Johnson (A.T. intrazerebr.), Annals of surgery 1900. March.
187. Julliard, G. (A.T. intrazerebr.), Révue méd. Suisse rom. 1899. Nr. 4.
188. Kempf (A.T. endoneural), Arch. f. klin. Chir. Bd. 106. Heft 4. 1915.
189. Kirchmayr, L. (A.T. intravenös), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 37.
190. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg. 1889.
191. Klaussner, F. (A.T. intravenös), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 48.
192. Klemm (Lokal. Tet.), Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 65.
193. Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1886. S. 453.
194. Knorr (Toxin), Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 11/12.
195. Kobert, R. (Mg subkutan). Deutsche med. Wochenschr. 1915. S. 1090.
196. Kocher, Th., Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1906.
197. Derselbe (Mg), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1913. S. 97.
198. Derselbe (Mg), Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 1955.
199. Derselbe (Mg), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1915. Nr. 15.
200. Derselbe (Mg), Ebenda 1915. Nr. 40.
201. Köhler, H. (Kontaktinfektion), Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1914. Heft 24.
202. Kolb, K. und K. Laubenheimer (Prophyl.), Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 456.
203. Krafft, C. (Prophyl.), Révue méd. Suisse rom. 1904. Nr. 11.
204. Kramarzynski (Hirnemulsion), Zentralbl. f. Chir. 1912. S. 550.
205. Kraus (Klin. u. Therap.), Zeitschr. f. klin. Med. 1899. Bd. 37. Heft 3/4.
206. Kreuter, E. (Serolog.), Arch. f. klin. Chir. Bd. 90. Heft 2.
207. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 40.
208. Derselbe (A.T. intravenös u. dural), Ebenda 1914. Nr. 46.
209. Krokiewicz (Hirnemulsion). Wien. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 34.
210. Kühn (Luminal), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 46.
211. Kümmell (Referat), Beitr. z. klin. Chir. Bd. 96. 1915. 4. kriegschir. Heft.
212. Küster (A.T. endoneural), Arch. f. klin. Chir. 1905. Bd. 77.
213. Derselbe, Therap. d. Gegenw. 1907. Bd. 48.
214. Laewen (Kurarin), Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 16. Heft 4 u. 5.
215. Leone (Bac.), Policlin. 1903. Fasc. 18.
216. Lepore, G. (Bac.), Ebenda. 1913. S. 958.
217. Lereboullet, P. (A.T. intrazerebr.), Gaz. hébdom. de méd. et de chir. 1899.
218. Letoux (A.T. intrazerebr.), Bull. mém. soc. chir. Paris 1901. Nr. 24.
219. Letulle (Prophyl.), Presse méd. 1904. Nr. 57.
220. Lewandowsky (A.T. dural), Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 50.
221. v. Leyden (A.T. dural), Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 29.
222. Derselbe, Therap. d. Gegenw. 1901.
223. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 29.
224. Derselbe und Blumenthal in Nothnagels spez. Path. u. Therap. 5. Bd. II. Teil. 1900.
225. Liebold, H. (A.T., Mg), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 20.
226. Lingelsheim, v., in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl. 4. Bd.



227. Logan (Mg), Journ. of amer. med. assoc. 1906. Bd. 46.
228. Lop, P. A. (Bac.), Gaz. des hôp. 1910. Nr. 107.
229. Lotheissen (Prophyl.), Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 24. S. 727.
230. Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 46. S. 1580.
231. Lossen, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 2.
232. Löwy (Immunität), Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 47.
233. Luciani, L. (Bac.), Policlin. 1903. Fasc. 26.
234. Luckett (A.T. subdural), Med. news 1903. April 18.
235. Derselbe (Prophyl.), Americ. journ. of surgery 1906. July.
236. Lukas, J. (Bazillen im Pferdemist), Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 18. Heft 1 1914.
237. Maczkowski, W. (A.T.), Zentralbl. f. Chir. 1902. S. 972.
238. Madelung (Statist.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 52.
239. Magula, M. (Statist., Prophyl., Therap.), Zentralbl. f. Chir. 1912. S. 237.
240. Mandry (A.T.), Beitr. z. klin. Chir. Bd. 53. S. 731.
241. Mansfeld, G. (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 6.
242. Marchand, A. (A.T. intrazerebr.), Révue méd. Suisse rom. 1899. Nr. 2.
243. Marie und Morax (Toxin), Annales de l'Instit. Pasteur 1902. Bd. 7.
244. Derselbe, Ebenda. 1903. Bd. 8.
245. Martin (A.T. subdural), Lyon méd. 1898. Nr. 47.
246. Matti, H., Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 51. S. 1516.
247. Matyen, Dissert. Kiel. 1903.
248. Meier, H. (Brom), Med. Klin. 1906. Nr. 12.
249. Meltzer (Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 3.
250. Derselbe, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1913. S. 97.
251. Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 11.
252. Derselbe und Auer, Münch. med. Wochenschr. 1904.
253. Dieselben, Americ. journ. of phys. Bd. 14—17, 21.
254. Dieselben, Journ. of experim. med. 1906. Vol. 7. S. 692.
255. Meltzer und Joseph, Journ. of pharmac. and experim. therap. 1909. Bd. 1.
256. Menzer (Zur Tet.-Frage), Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 8.
257. Merle, E. (A.T. dural), Bull. mém. soc. des hôp. Paris 1913. S. 406.
258. Mertens, V. E. (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 15.
259. Meyer, A. W. (T. A. intraneural), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 37.
260. Meyer und Ransom (Exper.). Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1903. Bd. 49.
261. Movi und Salvolini (Hirnemulsion), Raccoglitore medic. 1899. Nr. 4.
262. Mühsam, H. (Therap.), Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 45.
263. Müller, A. (Prophyl. u. Ther.), Med. Klin. 1908. Nr. 2. S. 66.
264. Müller, Ed. (Allgem. Behandl., Luminal), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 46.
265. Müller, W. (T.A.dural), Deutsche Ärztezeitg. 1902. Nr. 18.
266. Murphy, J. B. (Morph.-Eukain), Journ. of amer. med. assoc. 1904. Aug. 13.
267. Muzio, P. (Bac.), Gaz. med. di Torino 1897. S. 21.
268. Natoli, B. (Bac.), Gaz. degli osp. e clin. 1899. Nr. 43.
269. Neugebauer, F. (Dural), Wien. med. Wochenschr. 1905. Nr. 18.
270. Nicolaier, Deutsche med. Wochenschr. 1884. Nr. 52.
271. Derselbe, Virchows Arch. 1892.
272. Nicoll, M. (A.T. dural), Journ. of amer. med. assoc. Bd. 64. Nr. 24. 1915.
273. Nimier (A.T. intrazerebr.), Bull. mém. soc. chir. Paris. Bd. 35. S. 228.
274. Nocard (A.T.), Gaz. méd. 1897. Nr. 34.
275. Derselbe, Bull. de l'Acad. de méd. 1897. Nr. 30.
276. Derselbe, Gaz. des hôp. méd. 1895. Nr. 129.
277. Derselbe, Bull. de l'Acad. de méd. 1895. Nr. 42.



278. Nocard, Semaine méd. 1895. Nr. 52.
279. Noel, H. und S. Soutter (Äther intravenös), Lancet. 1912. Sept. 21.
280. Noeggerath und Schottelius (Serolog.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 39. S. 1293.
281. Ombrédanne (A.T. zerebral), Presse méd. 1898. Nr. 73.
282. Oscherowski, L. J. (Bac.), Hildebrands Jahresber. 1895.
283. Pallasse, E. (Mg), Prov. méd. 1912. Nr. 34.
284. Park, W. H. und M. Nicoll (A.T. dural), Journ. of amer. med. assoc. Bd. 53. Nr. 3. 1912.
285. Parker, (Mg) Journ. of amer. med. assoc. Bd. 53. Nr. 23. 1912.
286. Permin, C. (Monographie), Richter, Kopenhagen. 1913.
287. Derselbe, Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 27. 1913.
288. Piccaluga, G. (Bac.), Policlin. Bd. 20. 1913. S. 960.
289. Picqué (A.T.), Bull. mém. soc. chir. Paris 1899. Nr. 23.
290. Pieraccini, G. (Bac.), Policlin. 1899.
291. Piorkowski (Prophyl., aktive Immunis.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 7.
292. Pochhammer, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
293. Derselbe, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1906.
294. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 16.
295. Derselbe, Ebenda. 1908. Nr. 33.
296. Derselbe, Sammlung klin. Vortr. (Chirurgie). Nr. 149/51. 1909.
297. Poli, A. (Bac.), Gazz. osped. clin. Bd. 18. S. 329. 1897.
298. Pribram, H. (Therap.), Prager med. Wochenschr. 1908. Nr. 49.
299. Pribram, B. H. (Klin. u. Therap.), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 33 bis 35.
300. Quénu (A.T.), Bull. mém. soc. chir. Paris 1899. Nr. 22.
301. Derselbe (intrazerebr.), Ebenda. Bd. 25. S. 254.
302. Rabitti, A. (Bac.), Policlin. Bd. 20. 1913. S. 963.
303. v. Redwitz (Mg), Beitr. z. klin. Chir. Bd. 88. 1913.
304. Remertz (Proph.), Sammlung klin. Vortr. (Chir.). Nr. 635/36.
305. Resnevic, O. (Bac.), Policlin. Bd. 20. 1913. S. 953.
306. Riche, P. (Anaphyl.), Bull. mém. soc. chir. Paris. 1912. Bd. 38. Nr. 13, 14. 20.
307. Riehl (Wundbehandl.), Med. Klin. 1915. Nr. 2.
308. Righi, A. (Bac.), Policlin. Bd. 20. 1913. S. 959.
309. Ritter, C. (Prophyl.), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 6.
310. Robert (A.T. zerebral), Presse méd. 1898. Nr. 72.
311. Robinson (Mg), Journ. of amer. med. assoc. Bd. 49. Nr. 6.
312. Roehrich, M. A. (Bac.), Thèse de Paris 1913 (Literatur!).
313. Rogers, J. (A.T. intraneural), Annals of surgery 1904. S. 417.
314. Rose (Monographie), Deutsche Chir. 1897. Lieferung 8.
315. Rosenbach (Ätiol.), Arch. f. klin. Chir. 1886. Bd. 34.
316. Rothfuchs (Salvarsan), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 46.
317. Routiers (A.T. zerebral), Bull. mém. soc. chir. Paris. 1898. Nr. 35.
318. Roux et Borrel (A.T. zerebral), Annales de l'Inst. Pasteur 1898.
319. Roux et Vaillard, Ebenda.
320. Saavedra, J. (Cholestearin), Zentralbl. f. d. ges. Chir. 1913. S. 680.
321. Sanctis, G. de (Bac.), Policlin. Bd. 18. 1911. Nr. 40.
322. Sawamura, S. (Experim.), Arbeit. a. d. Instit. z. Erforsch. d. Infekt.-Krankh. Bern. 4. Heft.
323. Schjerning, Zentralbl. f. Chir. 1904. Nr. 8. S. 227.
324. Schnitzler, Zentralbl. f. Bakteriol. 1893.
325. Schramm, H. (Hirnemulsion), Zentralbl. f. Chir. 1900. S. 24.
326. Schultze, F. (A.T. spinal), Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 5. Heft 1.



327. Schumann, Dissert. Freiburg. 1903.
328. Schütz, J. (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 4.
329. Derselbe, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 79. Bd. 4. Heft.
330. Seydel, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1889. S. 163.
331. Simon, L. (A.T. intravenös), Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 44.
332. Derselbe (Anaphyl.), Ebenda 1914. Nr. 45.
333. Siemon (Mg), Ebenda 1914. Nr. 48.
334. Smithson, O. (Mg.), Brit. med. Journ. 1911. Jan. 27.
335. Solieri, S. (Prophyl.), Zentralbl. f. Bakteriol. Orig.-Bd. 55. Heft 2. S. 141.
336. Sonntag, E. (Prophyl.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 41. S. 1407.
337. Sormain, G. (Prophyl.), Riform. medic. di Napoli. 1890.
338. Spanuth (Mg, Methan), Med. Klin. 1914. Nr. 46.
339. Stadler, H. (Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 1591.
340. Derselbe, Ebenda. 1914. Nr. 1 u. 3.
341. Derselbe und H. Lehmann, Ebenda. 1914. Nr. 4.
342. Stevens, P. A. (Mg), Austral. med. journ. Bd. 3. S. 1539. 1914.
343. Stintzing (Therap.), Münch. med. Wochenschr. 1898.
344. Derselbe, Mitteil. a. d. Grenzgeb. 1898. Bd. 3.
345. Straub, W. (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 1.
346. Derselbe, Ebenda. 1915. Nr. 10.
347. Strazzeri e Tittoni, (Bac.), Rif. med. 1891.
348. Strohmeyer (Mg), Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 1556.
349. Suter (A.T., Prophyl.), Arch. f. klin. Chir. Bd. 75. S. 113. 1905.
350. Derselbe, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 52. S. 671. 1907.
351. Tavel (A.T.), Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1899. Nr. 7.
352. Taylor, A. E. (Anaphyl.), Journ. of amer. med. assoc. Bd. 56. S. 419. 1911.
353. Teller, E. (Wundbehandl.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 48.
354. Terrier, F. und S. Mercadé (Prophyl.), Révue de chir. Bd. 27. Nr. 1. 1907.
355. Teutschländer, O. (Prophyl.), Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 20.
356. Derselbe (Spättetanus), Ebenda. 1915. Nr. 45.
357. Tiberti, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 38. Orig. 1905. Heft 3—6.
358. Tizzoni (Prophyl.), Gazz. osped. e clin. 1897. Nr. 115.
359. Derselbe, Riform. med. 1892.
360. Derselbe (Bac.), Ebenda. 1891.
361. Tizzoni und Cattani, Arch. f. exper. Pathol. u. Therap. 1890. Bd. 17.
362. Tox, C. D. (Mg), Medical record. 1910. Oct. 20.
363. Ullrich, C. (A.T.), Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 10. Heft 1 u. 2. 1902.
364. Unger (A.T. intraarteriell), Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 42.
365. Urban (A. T.), Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 8.
366. Usener (Mg), Ebenda. 1914. Nr. 48.
367. Vaillard (Prophyl.), Bull. de l'Acad. de méd. 1908. Nr. 21—26.
368. Vennat, H. et E. Michelare (Prophyl.), Gaz. des hôp. 1908. Nr. 144.
369. Verneuil, M. (Amputat.), Gaz. méd. de Paris. 1893. Nr. 23. u. 24.
370. Voelcker, F. (A.T. dural, Bac.), Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 43.
371. Vogt, E. (Anaphyl.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 10.
372. Wagner, P. (Referat), Berl. Klin. 1908. Heft 244.
373. Wallace, C. S. (A.T. spinal), Lancet. 1904. March 5.
374. Walther (A.T. spinal), Bull. mém. soc. chir. Paris. Bd. 39. S. 883.
375. Wallstabe (A.T.), Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 1.
376. Weintraud (Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 42. S. 1718.
377. Wichmann (A.T.), Med. Klin. 1914. Nr. 52.



378. Wiedemann, A. (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 15. S. 794.
379. Will (A.T. spinal), Journ. of americ. med. assoc. 1904. Nr. 9.
380. Willemer, Dissert. Jena. 1897.
381. Wilms (A.T.), Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 6.
382. Wintz, H. (Serolog.), Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 46. S. 1564.
383. Zaggl, Ebenda. 1895. Nr. 8.
384. Zeri, A. (Bac.), Policlin. 1897. S. 783.
385. Zerweck, Dissert. Leipzig. 1901.
386. Zlotowski (Therap.), Lancet. 1902. Sept. 13.
387. Zuelzer, G. (Mg), Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 26.
388. Zumpe (Allg.), Arch. f. klin. Med. Bd. 64.
389. Zupnik (Hirnemulsion), Prag. med. Wochenschr. 1899. Nr. 24.
390. Derselbe (Pathogen.), Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 52.
391. Derselbe, Ebenda. 1905. Nr. 50.
392. Derselbe, Ebenda. 1908 Nr. 26.

Bemerkungen zum Verlaufe des Typhus abdominalis im ersten Kriegsjahr 1914.

Von Regimentsarzt Dr. Ludwig Fejes,
Privatdozent an der Universität in Budapest.

Die speziellen Verhältnisse des modernen Krieges haben sehr viel beigetragen zur Verbreitung der typhösen Infektion. Schon durch die Ansammlung der Riesenarmeen war die Gefahr der Infektion durch die Bazillenträger eine erhöhte. In der ersten Zeit war die Ausbautechnik der Schützengräben keine vollkommene; so war auf die Beseitigung der Dejekta nicht die erforderliche Sorgfalt gelegt worden. Durch mangelhafte Körper- und hauptsächlich Händereinigung musste es oft vorkommen, dass der Soldat mit von Fäkalien besudelten Händen sein Essen in die Hände nahm, davon auch seinen Kameraden reichte, wodurch die eventuell vorhandenen Keime leicht in gesunde Organismen einverleibt werden konnten. Im Kriege spielt die Schmutz- und Schmierinfektion sicherlich die wichtigste Rolle in der Verbreitung der Krankheit. Infolge dieser Ursachen wird verständlich, dass wir im Stellungskriege anfangs viel mehr Typhusfälle hatten als beim raschen Vordringen, obzwar im letzteren Falle die Trinkwasserversorgung bei weitem nicht so einwandfrei war als im Stellungskriege. Die Trinkwasserinfektion spielte eine weit untergeordnete Rolle der Schmier- und Schmutzinfektion gegenüber.

Klinisches Krankheitsbild.

Das klassische klinische Krankheitsbild des Bauchtyphus, das von Wunderlich, Curschmann, und den übrigen Meistern der inneren Medizin so vollkommen charakterisiert wurde, haben wir zu Hause im Frieden kaum gesehen. Die klassische Fieberkurve Wunderlichs war ja schon seit vielen Jahren eigentlich nur aus den Büchern bekannt und war kaum am Krankenbett zu beobachten. Die schwere Apathie

des Status typhosus war auch kaum ausgeprägt. Hingegen konnten wir hier die Krankheit in ihrer ursprünglicheren, von den Altmeistern beschriebenen Form beobachten.

Die überwiegende Mehrzahl der Kranken wurde in der zweiten fieberhaften Woche mit hoher Kontinua in das Epidemiespital eingeliefert; die Fieberkurve zeigte auch bis zum Ablaufe der Krankheit den **Wunderlich**schen Typus. Die Herztätigkeit zeigte die charakteristische relative Bradykardie, der Puls war oft dikrot. Über den Lungen war ausser dem fast ständigen Bronchialkatarrh öfters Bronchopneumonie feststellbar. Von Hauterscheinungen war das Fehlen jedweder Schweissabsonderung und daher eine völlige Trockenheit der Haut stets nachzuweisen. Roseolen waren stets und in grosser Zahl vorhanden. Die wichtigsten Erscheinungen seitens des Magendarmtraktes können in folgender Weise kurz zusammengefasst werden: Die Zunge zeigt sehr bezeichnende Veränderungen: sie ist in toto stark angeschwollen, auf der Oberfläche heben sich die gedunsenen Papillen empor, zwischen welchen tiefe Furchen ziehen; durch die stark verminderte Speichelabsonderung ist die Zunge sehr trocken, die Zungenränder sowie die gegenüber befindliche Mundschleimhautpartie zeigt durch die Eintrocknung Einrisse, hieraus entstehen kleine Blutungen, wodurch die ganze Zunge mit einem blutig tingierten, aus abgestossenen Epithelien bestehenden, Gewebstrümmer enthaltenden Belag überzogen wird. Diese angeschwollene, völlig ausgetrocknete, von Längs- und Querfurchen durchzogene, von einem blutig-nekrotischen Belag überzogene Zunge war ein so charakteristisches Frühzeichen der Krankheit, dass aus ihrer Anwesenheit die Krankheit mit der grössten Wahrscheinlichkeit in ihrem Beginn erkannt werden konnte. Die Kranken litten meistens an völliger Appetitlosigkeit, die Epidemie war meistens mit Durchfällen verbunden, mit dem typischen breiförmigen Stuhl. Auffallenderweise waren die schweren typhösen Darmprozesse, wie Blutung und Perforation, ausserordentlich selten. Stellte sich auch Darmblutung ein, so war sie meistens von günstigem Verlauf und hörte nach 1—2-maligem blutigen Stuhle auf.

Hingegen gehörte zu den Eigentümlichkeiten unserer Epidemie, **daß die mit eiternden Prozessen verbundenen Komplikationen recht häufig vorkamen.** Besonders hervorzuheben wäre, dass der Erreger dieser eiterigen Prozesse stets selbst der Typhusbazillus war. Die Frage, ob der Typhusbazillus allein, ohne Anwesenheit der eigentlichen eitererregenden Keime Eiterungsprozesse verursachen kann, hätten wir auf Grund sehr zahlreicher, klinisch und bakteriologisch übereinstimmender Fälle damit entschieden. Die durch den Typhusbazillus hervorgerufene Eiterung entwickelte sich meistens längs der langen Knochen, am häufigsten an den Extremitäten; gewöhnlich entwickelte sich ein oberflächlicher Abszess; es kamen aber auch tiefgreifende Phlegmonen zustande. In seltenen Fällen war das Knochenmark der Ausgangspunkt der Eiterung. Häufig war auch die Parotis der Sitz der Eiterung; die Entzündung war immer einseitig, verbreitete sich längs der Halsfaszien in die Tiefe, wodurch oft Phlegmonen entstanden. Oft musste infolge des Druckes auf Kehlkopf und Luftröhre sofort chirurgisch eingegriffen werden; die Parotisentzündung war nie



von Nebenhodenentzündung begleitet. Die weitere Entwicklung, bzw. die Heilung dieser oberflächlichen Eiterungsprozesse war derart charakteristisch, dass schon der klinische Verlauf sie von den durch die echten eitererregenden Keime verursachten Prozessen völlig absonderte. Die durch Typhusbazillen hervorgerufene Eiterung entwickelte sich im vorgeschritteneren Stadium der Krankheit, in der dritten oder vierten Krankheitswoche, erreichte bald den Höhepunkt, und sobald der Patient in das amphibole Stadium gelangte, ging gleichzeitig mit der Verbesserung des Allgemeinzustandes auch die örtliche und allgemeine Reaktion zurück. Die Schwellung des Abscesses, der oft auf eine ganze Extremität sich ausbreitenden Phlegmone schwindet plötzlich, am auffallendsten ist es jedoch, dass mit der Verbesserung des Allgemeinzustandes die subjektiven Symptome und Beschwerden, wie Spannungs- und Schmerzgefühl, gleichzeitig aufhören; eine Erscheinung, die sehr lebhaft an die Heilung der croupösen Pneumonie erinnert. Möglicherweise liegt die Ursache dieses plötzlichen Umschwunges in der Änderung der Zusammensetzung des Serums, in dem Überwiegen der Antikörper.

Aus sehr zahlreichen Beobachtungen gelangten wir zu der Überzeugung, dass bei dieser plötzlichen Heilung der typhösen Eiterungsprozesse parallel mit der Verbesserung des Allgemeinzustandes auch das plötzliche Überwiegen der Antikörper die ausschlaggebende Rolle spielt. Die moderne bakteriologische Untersuchungstechnik, besonders die systematischen bakteriologischen Blutuntersuchungen, haben die Pathogenese dieser Krankheit aufgeklärt. Die Heilung dieser typhösen Eiterungsprozesse lieferte ebenfalls Beweise für die Annahme, dass die typhöse Erkrankung eine Allgemeininfektion darstellt. Der spezifische Prozess in den Lymphelementen der Bauchhöhle ist ein Prädilektionssitz der Erkrankung, das Übertreten der Keime aus den Lymphbahnen in den Kreislauf, dadurch ihre Verbreitung im ganzen Organismus, ist das eigentliche Substrat der Krankheit.

Ausser diesen, im allgemeinen als gutartig zu bezeichnenden Eiterprozessen haben wir auch Fälle beobachtet, wo durch die eitererregende Fähigkeit des Eberth-Gaffkyschen Bazillus Eiterungen in tieferliegenden Organen verursacht wurden. So haben wir einige Leberabszesse beobachtet, die im Laufe der Krankheit sich entwickelten, bei denen aus dem Abszesseiter die Reinkultur des Typhusbazillus gezüchtet wurde. Die Entwicklung des Leberabszesses stellte sich Ende der zweiten bis dritten Krankheitswoche ein; alle diese Fälle endeten letal. Die wichtigsten Daten eines solchen Falles sollen hier kurz erwähnt werden:

Leutnannt A. Cz., 31 Jahre alt, wurde in der zweiten fieberhaften Woche aufgenommen. Sehr stark gebaut, mit Febris continua und allen klinischen Kennzeichen des schweren Typhus abdominalis, wie typische, gedunsene, mit eingetrockneten, blutigtingierten Borken überzogene Zunge, bedeutende Milzanschwellung, sehr ausgebreitete Roseoleneruption, relative Bradykardie, schwere Benommenheit. Bakteriologische Blutuntersuchung ergibt die Reinkultur des Typhusbazillus. Anfangs der dritten Woche tritt plötzlich hochgradiger Ikterus ein mit völlig acholischem Stuhl. Leber diffus mächtig angeschwollen, der untere Rand überragt 5 Finger breit den rechten Rippenbogen, sehr druckempfindlich, défense musculaire. Am linken Rande des rechten Leberlappens entwickelt sich binnen 48 Stunden eine mannesfaustgroße, fluktuierende, sehr schmerzhafte Geschwulst.




Wegen hochgradiger Herzschwäche konnten wir uns zur Operation nicht entschliessen; Patient ist am dritten Tage unter schwersten Symptomen der cholämischen Sepsis gestorben. Obduktion: In der unteren Hälfte des Ileum, im Cökum, im Colon ascendens typische Geschwüre, Mesenterialdrüsen, Milz bedeutend angeschwollen. An der beschriebenen Stelle des rechten Leberlappens mächtige, ungefähr zwei mannesfaustgrosse Abszesshöhle, mit gallig gefärbtem Eiter prall gefüllt, die ganze Leber mit eiterigen Gängen durchdrungen; also Typhus abdominalis in der dritten Woche, Abscessus hepatis, Cholangitis suppurativa. Die bakteriologische Prüfung des Abszesseiters ergab die Reinkultur des Typhusbazillus.

Die tiefe Apathie und völlige Teilnahmlosigkeit, die wir bei unseren Kranken stets beobachten konnten, kam in früheren Typhusbeobachtungen äusserst selten vor. Die Somnolenz erreichte oft solch hohen Grad, dass selbst intelligente Kranke jede Nahrungsaufnahme verweigerten, wie auch gegen Einnahme von Medikamenten sich sträubten, mit der ständigen Bitte, man möge ihre Ruhe nicht stören. Es ist leicht vorstellbar, welche Aufgabe die Pflege dieser verfallenen Kranken für das Pflegepersonal bedeutete. Auf der Höhe des Fiebers kamen häufig die heftigsten Delirien vor, meistens bewegten sich die fieberhaften Vorstellungen um die Kriegsereignisse. Oft sprang der Kranke aus dem Bett, verlangte seine Kleider und Rüstung, Waffe, um den Gegner verfolgen zu können, und konnte nur mit Mühe und Not wieder ins Bett gebracht werden.

Von den objektiven Erkrankungen des Nervensystems waren die peripherischen Nervenentzündungen die häufigsten. Meistens handelte es sich um länger verzögerte Fälle, in denen sich eine Neuritis entwickelte. Am häufigsten war der Peroneus, Radialis, Ulnaris der Sitz der Entzündung. In einigen Fällen stellte sich die Entzündung erst nach dem Ablaufe der eigentlichen Krankheit, ja sogar in der vierten bis fünften Woche der Rekonvaleszenz ein. In einigen Fällen hatten sich auch schwerere Formen von Polyneuritis entwickelt, mit Quadruplegie, in einem letalen Falle der Symptomenkomplex des Korsakoffschen Krankheitsbildes.

In den obigen kurz geschilderten Beobachtungen wollte ich in erster Linie diejenigen Erscheinungen hervorheben, die diese Typhusfälle von den früher im Frieden beobachteten unterscheiden. Die schweren Symptome erinnerten lebhaft an die Schilderungen der Altmeister der inneren Medizin, wohingegen wir im Frieden aus der Beobachtung von sehr zahlreichen Fällen stets die Erfahrung hatten, dass die Krankheit ihren Charakter verändert hat. An Stelle der ursprünglichen Symptome fanden wir, dass anstatt der treppenförmig ansteigenden Fieberkurve die Krankheit meistens mit einer lokalen Entzündung, am häufigsten mit Bronchopneumonie beginnt. Dementsprechend stellte sich das Fieber mit Schüttelfrost ein und nur allmählich entwickelte sich das Krankheitsbild des Typhus abdominalis, aber dann auch in einer torpiden, uncharakteristischen Form. Eben deswegen sind ja die bereits so zahlreich gewordenen Laboratoriums-Untersuchungsmethoden notwendig ge-



worden, die die Diagnose nicht nur erleichterten, sondern in diesen atypischen Formen oft allein entschieden. Das Krankheitsbild unserer Epidemie entsprach vollständig der von den Altmeistern beschriebenen Krankheitsform. Diese äusserst auffallende Veränderlichkeit, die sich in der früher beobachteten und jetzigen Krankheitsform äusserte, kann in der einfachen Weise, wie man früher solche Probleme leicht löste, nämlich mit der Berufung darauf, dass der „Genius epidemicus" ein anderer wäre, nicht gelöst werden. Der „Genius epidemicus" setzt sich aus den Beobachtungen sehr zahlreicher Fälle zusammen, folglich, falls wir die Ursachen seiner Veränderlichkeit suchen, müssen wir zum Einzelfall zurückkehren. Im einzelnen Organismus ist nun die Möglichkeit der Infektion, dann die Entwicklung der Krankheit, wie auch der Verlauf der vorwiegenden Symptome von zwei Faktoren abhängig: einerseits von der Virulenz der krankheitserregenden Keime, andererseits von der Widerstandsfähigkeit des Organismus. Schon die Infektion des Organismus ist ja das Resultat des entsprechenden Zusammentreffens dieser Faktoren, das Eindringen vollvirulenter Keime in den empfänglichen Organismus. Zur Erhöhung der Empfänglichkeit oder Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit haben nun die Kriegsstrapazen ganz bedeutend beigetragen. Die Einverleibung der Keime vollzieht sich also schon in einem Organismus, der seine Widerstandsfähigkeit eingebüsst hat.

Eine noch grössere Rolle spielt in der Einbüssung der Widerstandskraft das weitere Schicksal des Erkrankten. Der Transport der Schwerkranken nimmt mehrere Tage in Anspruch, bei schwierigen Terrainverhältnissen muss der Patient einen grösseren Teil dieser Reise in Feldtragen oder Karren mitmachen, bis man auf mit Wagen passierbare Strassen kommt, so dass mehrere Tage durch einen äusserst anstrengenden Transport in Anspruch genommen werden müssen, bis der Patient in spitalmässige Behandlung gelangt.

Diese anstrengende Reise, das viele Schütteln, das Auf- und Abladen der Kranken von den Feldtragen, Karren, Wagen usw. tragen in noch grösserem Masse zur Schwächung des Organismus bei.

Diese Umstände sollen deshalb aufgezählt werden, damit ersichtlich ist, welche Faktoren es sind, die unter den Kriegsverhältnissen und hauptsächlich in den schwierigen Terrainverhältnissen des Gebirgskrieges den ursprünglich kräftigen, widerstandsfähigen Organismus des erkrankten Soldaten in hohem Masse schwächen.

Leider konnte ich die Virulenz des krankheitserregenden Keimes nicht eingehender prüfen, da die Grundbedingung unserer gut eingerichteten bakteriologischen Feldlaboratorien die leichte Transportierbarkeit ist, und so konnten wir uns auf Tierversuche nicht einrichten.

Aus der Untersuchung und Behandlung von sehr zahlreichen Typhuskranken gelangten wir jedoch zur Erfahrung, ja zu der Überzeugung, dass das Krankheitsbild von unserem Typhus durch Abschwächung der Widerstandsfähigkeit zur alten Typhusform neigte. Die vielen Entbehrungen, Strapazen und Überanstrengungen machen den Organismus empfänglich; es entsteht förmlich die Krankheit in einem erschöpften Organismus. Die Erschöpfung dominiert das Krankheitsbild während des ganzen Verlaufs; die Virulenz ist ja keine an-



geborene und ständige Eigenschaft des krankheitserregenden Keimes, sondern eine aus mehreren Komponenten entstandene Fähigkeit, die im höchsten Masse von den begünstigenden, fördernden oder aber ungünstigen, hemmenden Verhältnissen abhängt, unter die die krankheitserregenden Keime gelangten.

In hohem Masse virulente Stämme büssen ja ihre Virulenz ein, falls sie in ungünstige Lebensbedingungen gelangen; zum Beispiel: wenn sie durch mehrere Generationen in künstlichen Nährböden kultiviert werden, so wie unsere Laboratoriumsstämme; andererseits gelangen sie zur höchsten Virulenz, falls sie durch mehrere Generationen in sehr günstige Verhältnisse gelangen (Tierpassage).

So ist es unsere Überzeugung, dass bei unseren Typhusfällen die Schwere des Krankheitsbildes durch die Erschöpfung des Organismus hervorgerufen wurde; eine ähnliche Rolle spielte dabei die Virulenz der in den erschöpften, hochempfänglichen Organismus gelangten Keime.

In der hochgradigen Schwächung der Widerstandsfähigkeit erblicken wir auch die Ursache, dass Eigenschaften des Typhusbazillus an das Tageslicht gelangten, die man ansonsten am seltensten beobachtet, so die eitererregende, wie die schwere, tiefgreifende Gewebsnekrose verursachende nekrotisierende Fähigkeit. In mehreren Fällen haben wir symmetrische Gangräne an den Extremitäten beobachtet; ein Krankheitsbild, das den von Morvan und Raynaud beschriebenen Krankheitsformen sehr nahe steht. Ebenso müssen wir aus der abgeänderten pathogenen Fähigkeit des krankheitserregenden Keimes erklären, dass unser Kriegstyphus mit unvergleichlich reichlicheren Roseoleneruptionen einherging, als der Friedenstyphus.

Die Lösung der Frage, warum dieser Kriegstyphus in so hohem Masse sich von den gewohnten, zu Hause ständig beobachteten Formen der Krankheit absonderte, müssen wir auch in der Erschöpfung des Organismus suchen.

Derjenige Bakterienstamm, der unter den geschilderten Verhältnissen zu neuen biologischen Fähigkeiten gelangte, also in dieser Beziehung als Passagestamm betrachtet werden kann, entfaltet diese Fähigkeiten natürlich auch dann, wenn er in einen empfänglichen Organismus einverleibt wird, der ausser den Kriegsverhältnissen lebt und seine Widerstandsfähigkeit nicht eingebüsst hat. Öfters konnten wir dies beobachten, da unter guten hygienischen Verhältnissen wirkende Ärzte und Pflegepersonen durch Spitals- oder Laboratoriumsinfektion an Typhus erkrankten. Der virulentere Krankheitserreger verursachte auch in diesen Fällen ein viel schwereres Krankheitsbild als der zu Hause gewohnte Typhus.

Noch eine eigentümliche Form der Erkrankung haben wir hier öfters beobachtet, die wir im Frieden nie zu Gesicht bekamen. Diese Form lässt sich kaum anders bezeichnen als der septische Typhus, wenn wir das septische Eigenschaftswort auf das klinische Krankheitsbild beziehen. An anderer Stelle (Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 1911) habe ich meinen Standpunkt darüber erörtert, welche Unterschiede



wir zwischen Typhus und Sepsis aus dem Standpunkte der Ätiologie und Pathologie ziehen müssen. Die in Frage stehende Form des Typhus beginnt nach kurzem Inkubationsstadium mit wiederholten Schüttelfrösten; die Fieberkurve zeigt während des ganzen Krankheitsverlaufes die typische steile septische Form mit sehr grossen Tagesschwankungen.

Die charakteristischen Darmsymptome des Bauchtyphus fehlen hier fast vollkommen, nur die hochgradige Benommenheit und Hinfälligkeit entspricht dem Status typhosus. Der Puls bewegt sich auch der Temperatur entsprechend, kann sogar schneller sein, die Bradykardie fehlt vollkommen. Das charakteristischste Symptom der Krankheit ist die Hautblutung, hauptsächlich am Rumpfe, an der Haut des Bauches, Brustkorbes, sowohl vorne als rückwärts, oft jedoch auch an der Haut der Extremitäten. So zeigen sich am Handrücken ursprünglich punktförmige, später linsen- bis erbsengrosse, scharfkantige, nie zusammenfliessende, auf den Fingerdruck nicht verschwindende rötliche Verfärbungen, kurz typische septische Hautblutungen. Die Hautblutung zeigt sich gewöhnlich zu Beginn der ersten fieberhaften Woche, meistens am fünften oder sechsten Krankheitstage.

Von den übrigen Symptomen der Krankheit sind sehr häufig Bronchopneumonie, die eiterigen Prozesse, wie Parotitis, Epidydimitis purulenta nachweisbar. In allen diesen Prozessen konnten die Typhusbazillen in Reinkultur nachgewiesen werden.

Ausser der Hautblutung kamen andere Blutungen nie vor, in keinem dieser Fälle entstand eine Darmblutung. Die Hautblutungen könnten wir eventuell mit einer während des Typhus entstandenen hämorrhagischen Diathese erklären, falls sie in einem späteren Stadium der Erkrankung sich eingestellt hätten und falls wenigstens in einzelnen Fällen andersartige Blutungen, Skorbut, Peliosis oder eben Darmblutungen sich eingestellt hätten. Ausserdem entwickelte sich die Hautblutung im Beginne eines Krankheitsbildes, das mit dem des Typhus abdominalis gar nichts zu tun hatte und hätte die bakteriologische Blutuntersuchung die Diagnose nicht auf Typhus gestellt, so hätten wir in den ersten Fällen kaum an Typhus gedacht. Auch so war der Gedanke naheliegend, dass wir es mit einer Mischinfektion zu tun hatten und ausser den Typhusbazillen andere krankheitserregende Keime, in erster Linie die echten Sepsiserreger im Blute finden würden. Deshalb wurde die bakteriologische Blutuntersuchung in jedem Falle mehrfach wiederholt, ohne dass ausser den Typhusbazillen je ein anderer Krankheitserreger gefunden werden konnte. Der Verlauf des septischen Typhus war immer ein äusserst schwerer; ich berechnete die Mortalität dieser Fälle mit 90%.

Die Obduktion zeigte keine anderen Blutungen, an den serösen Häuten war nie eine Blutung auffindbar; die Milz war ziemlich geschwollen, ebenso die Mesenterialdrüsen und die Lymphelemente der Darmwand. Die Geschwürsbildung war von geringer Intensität. Die meisten Patienten sind am Ende der zweiten oder anfangs der dritten Woche gestorben.

Die aus der Milz und dem Herzblute vorgenommenen Züchtungen ergaben stets eine Reinkultur des Typhusbazillus.



In kurzen Worten sei ferner die Wirkung der Typhusschutzimpfung erörtert. Die erste und unmittelbare Folge der Impfung ist, dass das Blutserum des Geimpften eine hochgradig agglutinierende Fähigkeit erlangt und daher die Gruber - Widalsche Reaktion nicht unmittelbar verwertet werden kann. So habe ich an gesunden Schutzgeimpften öfters Werte von 1 : 2000, ja sogar bis 1 : 4000 gefunden. Da in der zweiten Woche der Typhuserkrankung, in der die Reaktion meistens positiv zu werden beginnt, der Agglutinintiter ein bedeutend geringerer zu sein pflegt, so ist es ersichtlich, dass bei der Erkrankung eines Schutzgeimpften die Reaktion nur mit grosser Vorsicht verwertet werden kann. Dass die Schutzimpfung auf die Zahl der Morbidität einen bedeutend vermindernden Einfluss ausübt, das lässt sich aus unseren bisherigen Erfahrungen bereits zweifellos feststellen. Was den Einfluss der Schutzimpfung auf die trotzdem sich entwickelnde Erkrankung anbelangt, so sehen wir deren grössten Wert hauptsächlich darin, dass die Krankheitsdauer eine bedeutend abgekürzte und der Verlauf ein unvergleichlich milderer ist. Die Krankheit setzt auch beim Schutzgeimpften mit dem hier gewohnten schweren Krankheitsbilde ein. Hauptsächlich die schweren allgemeinen Erscheinungen des Typhus, wie das hohe Fieber, die hochgradige Hinfälligkeit, Benommenheit und Teilnahmlosigkeit unterscheiden sich gar nicht von den Erscheinungen eines Ungeimpften. Der Hauptunterschied besteht darin, dass dieses schwere Krankheitsbild nur wenige Tage andauert. Das Krankheitsbild wird allmählich milder und milder, lytisch sinkt die Temperatur ab und meistens während oder am Ende der zweiten Woche kommt der Kranke zur Genesung. In der fieberhaften Periode dominieren, wie gesagt, die allgemeinen Erscheinungen des Krankheitsbildes und als charakteristisch müssen wir hervorheben, dass seitens des Darmtraktes kaum Andeutungen von den gewohnten Symptomen wahrnehmbar sind. Die Patienten litten meistens an Verstopfung, höchstens eine geringgradige Druckempfindlichkeit in der Ileocökalgegend deutete die Erkrankung der Darmwand an; die Milz war stets bedeutend vergrössert. Zu Beginn der Fiebertemperaturen war stets eine sehr reiche Roseoleneruption vorhanden. Die Diagnose war stets durch bakteriologische Blutuntersuchung gesichert. Nach unseren Erfahrungen gelingt die bakteriologische Blutuntersuchung bei Schutzgeimpften nicht mit der gleichen Sicherheit wie bei Ungeimpften. Die Züchtung ist dadurch erschwert, dass, wie aus unseren diesbezüglichen Untersuchungen sich feststellen liess, einerseits weniger Keime im strömenden Blute sich befinden, andererseits das Blutserum des Schutzgeimpften eine bedeutend erhöhte keimtötende Fähigkeit entfaltet. Am aussichtreichsten erwies sich die Technik der Untersuchung, bei der das aus der Vena mediana gewonnene Blut (5 ccm) in 100—150 cm^3 Rindergalle verimpft wurde. Die sofortige starke Verdünnung verschonte die spärlichen Keime vor der Abtötung seitens der bakteriziden Stoffe des Blutserums.

Die Erkrankung des Schutzgeimpften unterschied sich von der eines Ungeimpften auch darin, dass der Schutzgeimpfte nach dem Schwinden des Fiebers kein Typhusrekonvaleszent mehr, sondern ein vollkommen Genesener ist. Der Ungeimpfte wird auch nach einer milderen Erkrankung von kurzer Dauer derart geschwächt, dass er nach



dem Ablaufe der eigentlichen Krankheit einer kurzen oder länger andauernden Erholung bedürftig ist. In jedem Falle war bei den Schutzgeimpften ganz auffallend, dass sie trotz der schweren initialen allgemeinen Erscheinungen sich infolge der besseren Ernährung schon während der Periode der mässigeren Fiebertemperaturen derart erholten, dass sie kaum einer weiteren Rekonvaleszenz benötigten.

In einigen kurzen Bemerkungen soll auch unsere Therapie des Typhus behandelt werden. Die richtige diätetische Behandlung ist heute noch Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten; ein grosser Teil der Kliniker, vorwiegend auf Anregung von Schottmüller, behandelte schon die Typhusfälle im Frieden mit einer reichlicheren, gemischten Diät.

Die halbstarren, hauptsächlich in der Konsistenz eines Püree verabreichten Nährstoffe gelangen in das Jejunum in einer halbflüssigen, breiigen Konsistenz, wodurch dieselben auf die tiefer liegende Darmpartie eine Reizwirkung schon nicht mehr ausüben können. Auf Grund dieser Überlegung haben wir schon im Frieden halbflüssige Nahrungsmittel, wie in Milch gekochten Reis, Griess, die verschiedensten Gemüsearten in der Form von Erbsen, Kartoffeln, Apfelpüree, Spinat schon dem fiebernden Typhuskranken gereicht, ohne dass wir jemals von dieser Diätregime irgendwelchen Schaden beobachtet hätten. Mehrfach wurde bereits Fleisch den Typhuskranken verabreicht und zwar in der feinsten, zerhackten, von Knochen, Knorpeln, Sehnen, und Fett sorgfältig befreiten Hascheeform.

Gegen die Fleischernährung wurde der Einwand erhoben, dass, wenn dieselbe auch keine mechanische schädigende Wirkung auf die Darmwand ausübt, dadurch schädlich werden kann, dass sie die Darmflora verändert.

Die zielbewusste Ernährung einer grösseren Anzahl von typhösen Kranken hat uns sehr schwierige Probleme gestellt, da ja in den im Operationsgebiete, an der Grenze des Heimatlandes oder wie oft im Feindeslande untergebrachten Epidemiespitälern die Verpflegung der Kranken auf nicht geringe Schwierigkeiten stiess. So viel Milch zu verschaffen, als zu einer Ernährung mit vorwiegend Milchdiät notwendig wäre, war meistens unmöglich, obzwar Versuche gemacht wurden, mit eigenen Milchkühen die Spitäler zu versorgen. So hat jedes Spital eine regelrechte Milchwirtschaft gehabt. Die so gewonnene Milchmenge näherte sich jedoch der Quantität kaum, welche zur ausschliesslichen Milchernährung sämtlicher Typhösen benötigt gewesen wäre. So waren wir auch durch diese äusseren Verhältnisse gezwungen, die gemischte Diät anzuwenden. Ich muss aber gestehen, dass, falls wir durch diese äusseren Gründe nicht gezwungen gewesen wären, hätte ich doch auch aus Überzeugung die forcierte, reichlichere, gemischte Diät verwertet. Bei der Behandlung der klinischen Krankheitssymptome ist hervorgehoben worden, dass das ganze klinische Krankheitsbild durch die Erschöpfung, durch die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit beherrscht wurde. Erschöpft war ja der Organismus schon bei Eintritt



der Infektion, da Anstrengungen und oft nicht ausreichende Ernährung die ursprüngliche Widerstandsfähigkeit verminderten. Falls wir solche, in widerstandslosem Zustande infizierte Kranke durch lange Wochen ausschliesslich an Milchdiät gehalten hätten, so wäre ich überzeugt, dass die Mortalität durch vollkommene Erschöpfung des Organismus noch eine bedeutend höhere gewesen wäre. Dass die reichlichere Diät von günstigem Einflusse auf den Verlauf der Krankheit war, darüber haben wir uns in einem grossen Epidemiespitale im Herbste 1914 vergleichend überzeugt: 100 Typhuskranke wurden ausschliesslich an flüssige Milchdiät gehalten, 100 möglichst aus demselben Stadium ausgewählte andere Typhöse wurden an gemischte Diät gehalten. Diese 200 Kranken wurden während des Verlaufes ihrer ganzen Krankheit mit diesen Diätformen behandelt. Das Resultat war, dass sowohl der Ausgang der Krankheit, wie die Schwere des Verlaufes bei den reichlicher Ernährten eine bedeutend günstigere war, die Mortalität war bei den an Milchdiät gehaltenen 11%, bei der reichlicher ernährten Gruppe 3%. Die reichlichere Ernährung zog gar keine Darmkomplikationen nach sich; weder Darmblutung noch Perforation ist je eingetreten. Unter dem günstigen Eindrucke dieser Versuche wurden von nun an allen Typhösen die reichlichere Diät verabreicht, und wie ich hervorheben möchte, eben die erwähnten schweren Darmkomplikationen waren äusserst selten. Der Hauptunterschied zwischen einem wohlernährten und einem an flüssige Diät gehaltenen Kranken zeigt sich hauptsächlich darin, dass der Kräftezustand des wohlernährten Patienten bereits während der Fieberperiode sich verbessert, hauptsächlich schwindet die schwere Benommenheit des Bewusstseins sehr rasch, ein Faktor, der das Schicksal der typhösen Kranken sehr oft entscheidet. Die meisten Typhustodesfälle waren ja keine Folgen der echten typhösen Infektion, weder im Sinne der Endotoxinvergiftung, noch der durch den spezifischen Prozess verursachten anatomischen Veränderung. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle waren Bronchopneumonie und Herzmuskelerschöpfung die unmittelbare Todesursache. Falls der erschöpfte, mit seinem schwer benommenen Sensorium in tiefer Teilnahmlosigkeit daliegende Kranke lebhafter wird, sich im Bette bewegt, der Appetit sich zeigt, die Atmung ausgiebiger wird, ist die Gefahr des Status typhosus vermieden. Mit besserem Appetit nimmt der Patient mehr Nährstoffe und Flüssigkeit zu sich, das Kauen fördert am meisten die Tätigkeit der Schleimdrüsen, das besser als jede Mundpflege einer von der Mundhöhle ausgehenden sekundären Sepsis vorbeugt. Die leichtere Beweglichkeit des Patienten verhindert am besten die Ausbildung von Dekubitus.

Zur Erreichung dieser Wirkungen führt nur die Bekämpfung der Erschöpfung, der Benommenheit. Hierzu haben wir kein besseres, wirksameres Mittel als die reichlichere Ernährung.

Unsere gemischte Diät bestand vorwiegend aus folgendem:

1. Erstes Frühstück: 300 ccm Kakao.

2. Zweites Frühstück: Stokes Mixtur, die aus 200 ccm Kakao, darin ein Rührei, zwei Kaffeelöffel Streuzucker und zwei Kaffeelöffel Kognak bestand.

3. Zu Mittag ein Teller dicke Suppe, 80—100 g auf das feinste durchsiebtes, von Fett, Sehnen und Fasern sorgfältigst befreites Fleisch,



das mit einem Ei, 25 g Reis und ebensoviel im Wasser oder Milch aufgeweichten Zwieback zu einem sehr wohlschmeckenden Haschee zubereitet werden kann. Als Beilagen hierzu abwechselnd Erbsen, Kartoffeln, Apfelpüree, Spinat u. dgl.

4. Zur Jause wieder Kakao.

5. Zum Abendessen Reis und Griess in Milch völlig zerkocht. Kräftigeren Patienten wurden zu Frühstück und Jause, eventuell zum Abendessen zwei bis drei Stückchen englischen Zwiebacks oder Biskuits verabreicht, eventuell tagsüber Apfelpüree, Kakao und Schokolade.

Falls sich Durchfall zeigte, so liessen wir die Gemüse weg, anstatt dessen öfters sehr dick eingekochten Kakao, Weinsuppe aus Preisselbeerwein usw.

Bei zur Verstopfung neigenden Patienten öfters Apfelpüree und Marmelade.

Nach dem Schwinden des Fiebers wurde aus dieser Diät langsam und vorsichtig stufenweise zur Rekonvaleszentendiät übergegangen.

Wie erwähnt, wurden infolge dieser Diät nie Schäden beobachtet. Im Gegenteil, in erster Linie verdanken wir unsere günstigen Erfolge dieser reichlicheren Ernährung; derselben ist es zuzuschreiben, dass wir unvergleichlich weniger Bronchopneumonien, Dekubitus, Parotitis usw. gesehen haben, Folgeerscheinungen, die vorwiegend durch die Erschöpfung des Patienten und die Benommenheit des Sensoriums entstanden. Was die medikamentöse Therapie anbelangt, so haben wir eine sehr geringe Anzahl von Medikamenten benötigt. Die Pyramidonbehandlung wurde in der gewohnten Art und Weise stets mit bestem Erfolge angewendet; in jedem Krankensaale war ständig in grösseren Mengen die 1%ige Pyramidonlösung bereit, wovon die Kranken bei höheren Temperaturen stündlich, sonst zweistündig esslöffelweise erhielten.

Die bekannte günstige Wirkung des in solchen Dosen ständig verabreichten Mittels hat sich auch bei unserer Epidemie sehr gut bewährt und ersetzte die oft unausführbare Bäderbehandlung. Von den übrigen Arzneimitteln haben wir symptomatisch Digitalispräparate, Kampfer, Koffein und antidiarrhöisch wirkende Mittel gebraucht.

Noch eine physikalische Heilmethode soll erwähnt werden, von deren Verwendung wir stets sehr günstige Erfolge gesehen haben; dies waren Luft-, resp. Sonnenbäder.

An milden Tagen wurden die Kranken samt dem Bett ins Freie getragen und bei entsprechender Aussentemperatur teilweise oder gänzlich entblösst. Der Aufenthalt in der freien Luft entfaltete öfters ganz auffallend erfrischende Wirkung. Hauptsächlich war die fördernde Wirkung auf das Nervensystem und auf die Benommenheit öfters eine sehr ähnliche, wie wir sie nach kühlen Bädern gesehen haben.

Erwähnenswert wäre noch, dass wir bei sehr hartnäckigen und sich wiederholenden Darmblutungen ausgezeichnete Wirkung von der intravenösen Injektion sehr stark hypertonischer Kochsalzinjektion beobachten konnten. In vielen Fällen, wo die gewohnten blutstillenden Verfahren, wie Opium, Eisblase, absolute Bettruhe, Diät, Gelatine und normales Pferdeserum versagten, haben wir von der intravenösen Injektion von

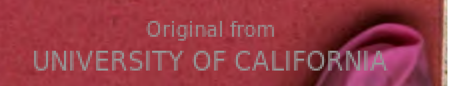


10—15 ccm einer 15%igen Kochsalzlösung oft einen sofortigen Stillstand beobachtet. Die Wirkung war oft so augenfällig und prompt, dass das Verfahren in solchen Fällen direkt lebensrettend wirkte.

Diese kurzen Beobachtungen kann ich nur als vorläufige Mitteilung betrachten. Viele sehr wichtige Fragen, so die Differentialdiagnose anderen Infektionskrankheiten gegenüber, so die Absonderung von Flecktyphus, von verzögerten Formen des Rückfallfiebers und manchen Formen der Bazillenruhr konnten hier nicht behandelt werden. Ebenso konnten die während des Verlaufs des Typhus sich einstellenden, in einigen Fällen beobachteten sekundären und Mischinfektionen mit Dysenterie, Febris recurrens und Cholera nicht behandelt werden.

Über alle diese wichtigen Fragen liess uns unser reiches Material zahlreiche Erfahrungen sammeln, worüber später berichtet werden soll.






Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.

Ausgegeben am 1. November 1916.
V. Band, Heft 2. Einzelpreis Mk. 8.—.

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

V. Band, Heft 2.

WÜRZBURG
Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler
1916

Erscheinen **zwanglos** in Heften; sobald etwa 30—35 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln erreicht sind, wird ein Band abgeschlossen. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen Arbeiten behält sich der Verlag entsprechende Vereinbarungen vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis zu 30 Sonderdrucke un[illegible]fert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der [illegible] vor.

Alleinige Anzeigen-Annahme durch Ernst Schultze Verlag, Oldenburg i. Gr.

Die

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

erscheinen **in Bänden** von je 30—35 Bogen zum **Preise von Mk. 20.—** und zwar **zwanglos in Heften**, die auch **einzeln zu erhöhten Preisen** abgegeben werden. Bei Nachbezug der bis jetzt vollständig vorliegenden 3 Bände wird ein ermässigter Preis eingeräumt. Dem Illustrationsmaterial wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Probehefte vermitteln alle besseren Buchhandlungen, event. wende man sich direkt an

Curt Kabitzsch Verlag, Würzburg,
Kgl. Universitäts-Verlagsbuchhändler.

Inhalt des vorliegenden 2. Heftes vom V. Band:

Über Schwerhörigkeit im allgemeinen und Typhusschwerhörigkeit im besonderen.

Von
Professor **K. Wittmaack.**

Die Anregung zu folgenden Ausführungen gab mir meine Tätigkeit im Typhusgenesungsheim in Sp. Wollte ich die dort zur Untersuchung kommenden Krankheitserscheinungen wissenschaftlich verwerten, so musste ich mich zweifellos in allererster Linie der Frage nach dem Wesen der Typhusschwerhörigkeit zuwenden. Unter allen im Verlaufe des Typhus auftretenden Komplikationen von seiten des Ohres kommt ihr zweifellos bei weitem die grösste Bedeutung zu. Sie kann am ehesten noch gegenüber den übrigen otogenen Komplikationen Anspruch darauf erheben, eine spezifisch typhöse Erkrankung zu sein. Es war ferner anzunehmen, dass kaum jemals wieder eine so grosse Zahl von Erkrankungsfällen dieser Art an einem Punkt zur Untersuchung zur Verfügung stehen würde.

Ich musste indessen damit rechnen, dass ausser diesen möglicherweise als spezifisch typhös bedingt anzusehenden Formen von Hörstörung noch eine grössere Anzahl andersartiger Formen von Schwerhörigkeit mit unterlaufen würden, und sah zunächst meine Aufgabe darin, die verschiedenen Formen von Hörstörung möglichst sorgfältig und weitgehend voneinander zu unterscheiden. Hierzu musste ich mir noch einmal genau Rechenschaft darüber ablegen, ob und wie weit wir zurzeit imstande sind, bestimmte, durch das gemeinsame bei weitem am stärksten hervortretende Symptom der Schwerhörigkeit charakterisierte Krankheitsbilder aufzustellen und voneinander zu trennen. Denn es entspricht nicht mehr unseren wissenschaftlichen Gepflogenheiten, Krankheitsbilder nach dem hervorstechendsten Symptom zu benennen. „Schwerhörigkeit" ist daher



keine wissenschaftliche Diagnose mehr. Unser Bestreben muss vielmehr zurzeit darauf gerichtet sein, die verschiedenen Krankheitsvorgänge, die zum Auftreten dieses Symptomes führen, genauer zu bestimmen und die Bezeichnung der einzelnen in Betracht kommenden Krankheitsprozesse danach auszuwählen. Ich muss daher zunächst einen kurzen Überblick über die zurzeit aufstellbaren, hierher gehörigen Krankheitsbilder geben. Ich sehe mich hierzu um so mehr genötigt, als die Zerlegungsbestrebungen dieser grossen, durch das Symptom der Schwerhörigkeit gekennzeichneten Krankheitsgruppe in einzelne Krankheitsbilder noch keineswegs abgeschlossen sind, so dass noch keine der bisher von verschiedenster Seite vorgenommenen Zergliederungen allgemeine Anerkennung gefunden hat. Dies gilt ganz besonders für die Erkrankungsprozesse des inneren Ohres. Ich benötige daher die Ausführungen über Schwerhörigkeit im allgemeinen als Grundlage für die Besprechung der Typhusschwerhörigkeit im besonderen. Da diese Mitteilungen nicht allein für Fachkollegen, sondern auch für weitere medizinische Kreise bestimmt sind, kann ich es nicht ganz vermeiden, in Fachkreisen allgemein Bekanntes und Anerkanntes mit zu berühren. Immerhin werde ich mich bemühen, vor allem auch hierbei einige neuere Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die sich aus meinen Studien über normale und pathologische Pneumatisation ergeben und daher hoffentlich auch in Fachkreisen Interesse finden werden.

A. Schwerhörigkeit im allgemeinen.

Wo dasselbe Symptom durch Krankheitsvorgänge in den verschiedensten, zwar funktionell sich ergänzenden, in ihrem anatomischen Gewebsaufbau aber durchaus differenten Teilen eines Organes ausgelöst wird, werden wir zweckmässigerweise der genauen Bestimmung der Art des Erkrankungsprozesses die Feststellung seines Sitzes innerhalb der einzelnen Teile des Organes vorausschicken. Diese einfache Erwägung deckt sich vollständig mit dem historischen Entwickelungsgang, den die Erforschung der durch das gemeinsame Symptom der Schwerhörigkeit gekennzeichneten Krankheitsbilder im Laufe der Jahre durchgemacht hat. Der erste Fortschritt zur Zergliederung des in Frage stehenden Symptomes nach Krankheitsbildern wurde durch die Trennung der Mittelohrerkrankungen von denen des inneren Ohres herbeigeführt. Von den Erkrankungsprozessen des äusseren Ohres käme höchstens der Ceruminalpfropf hier in Betracht. Wir können daher von diesen gänzlich absehen. Die Trennung der Mittelohrschwerhörigkeit von der im inneren Ohre



lokalisierten fusste in allererster Linie auf der Ausarbeitung unserer Hörprüfungsmethoden zu diagnostischen Zwecken. Sie war daher vorwiegend eine rein klinische. Es zeigte sich indessen bald, dass eine Aufstellung bestimmter, unseren Anforderungen voll entsprechender Krankheitsbilder auf dieser Grundlage allein nicht möglich war. Diese konnte vielmehr nur auf pathologisch-anatomischer Grundlage beruhen. So erklärt es sich, dass zunächst die Mittelohrerkrankungen in weitere pathologisch-anatomisch voneinander getrennte Krankheitsbilder zerlegt wurden, und dass zurzeit Bestrebungen im Gange sind, auch die Erkrankung des inneren Ohres, die bis vor kurzem vielfach noch unter der nichtssagenden Bezeichnung der „nervösen" Schwerhörigkeit zusammengefasst wurden, weiter zu zerlegen. Im einzelnen gestaltet sich die bisher durchführbare Einteilung, die ich meinen Besprechungen zugrunde legen möchte, folgendermassen:

I. Mittelohrerkrankungen.

Dass die zur Schwerhörigkeit führenden bzw. sich ausschliesslich oder ganz vorwiegend durch dieses Symptom auszeichnenden Erkrankungsprozesse des Mittelohres nicht auf einer absolut einheitlichen anatomischen Grundlage sich entwickeln, ist schon seit langem bekannt. Die Zerlegung dieser Erkrankungsprozesse in drei anatomisch verschiedenartig gestaltete Krankheitsbilder, nämlich erstens die Residuen früherer eitriger Entzündung, zweitens die Tubenmittelohrkatarrhe einschliesslich des Adhäsivprozesses und drittens die Otosklerose hat zurzeit wohl ebenfalls allgemeine Anerkennung gefunden. Auch die anatomischen Vorgänge, die zum Auftreten dieser Krankheitsbilder führen, sind relativ gut erforscht. Sie haben gemeinsam, dass die Schwerhörigkeit, die sie hervorrufen, darauf beruht, dass die Schallübertragung durch das Mittelohr vom Trommelfell entlang der Gehörknöchelchen auf das Labyrinthwasser behindert ist. Hierbei ist besonders zu berücksichtigen, dass die Erfahrung uns lehrt, dass die Intensität in der Behinderung der Schallübertragung in erster Linie davon abhängig ist, an welchem Gliede des Schallübertragungsapparates die Störung einsetzt. Selbst anatomisch recht erhebliche Verdickungen des Trommelfelles, Einbettung des Hammers und des Amboss und auch des Stapesköpfchens in starkes hyperplastisches Schleimhautpolster, unter Bildung querer, zwischen Gehörknöchelchen und der Paukenwand sich hinüberziehender Organisationsgewebsbrücken können ohne erhebliche Hörstörungen verlaufen, so



dass ihnen praktisch kaum eine klinische Bedeutung zukommt. Es erklärt sich dies wohl daraus, dass die transversalen Massenschwingungen der Gehörknöchelchenkette und des Trommelfelles im ganzen nur bei der Übertragung der tiefsten Töne eine wesentliche Rolle spielen, während schon von mittleren Tonlagen an die Schallwellen sich fast nur longitudinal entlang der Gehörknöchelchenkette fortpflanzen, so dass es für die Schallübertragung ziemlich gleichgültig ist, ob diese durch ein bewegliches Gelenk miteinander verbunden sind oder nicht. Wissen wir doch, dass bei den Vögeln ein einziges stabförmiges Gebilde — die Columella — vollständig zur Schallübertragung ausreicht. Ausschlaggebend ist meines Erachtens für den Grad der Hörstörung vielmehr zweifellos in erster Linie das Verhalten der Stapesplatte, durch die die Übertragung der Schwingungen auf das Labyrinthwasser erfolgt und bis zu einem gewissen Grade natürlich auch das Verhalten der runden Fensternische, die die Ausweichmöglichkeit für die schwingende Flüssigkeitsmasse gewährleistet. Je nach der Art der Krankheitsbilder gestaltet sich das Verhalten der Stapesplatte natürlich etwas verschiedenartig. Bei den Residuen, dem Katarrh und dem Adhäsivprozess ist das Substrat des pathologischen Prozesses die Schleimhaut, bei der Otosklerose der Knochen der Labyrinthkapsel.

1. Residuen.

Unter Residuen pflegen wir alle Formen von Mittelohrschwerhörigkeit zusammenzufassen, die nach Ausheilung eines eitrigen Entzündungsprozesses der Mittelohrschleimhaut zurückgeblieben sind. Es überwiegen hierbei bei weitem die Residuen nach chronischer eitriger Entzündung verschiedenster Art über die nach akuten Entzündungen. Es erklärt sich dies daraus, dass das Auftreten und vor allem auch der Ablauf der Entzündungsprozesse abhängig ist von bereits vorhandenen, in ihrer Entwickelung bis in die Säuglingsperiode hineinreichenden Eigentümlichkeiten im anatomischen Aufbau der Schleimhaut, die ihrerseits wiederum eine mehr oder weniger intensive Disposition zum Auftreten bindegewebiger Fixation der Stapesplatte bedingen. Wir wissen jetzt, dass allen chronisch-eitrigen Entzündungsprozessen bereits seit der Säuglingsperiode bestehende und durch entzündliche Vorgänge besonderer Art hervorgerufene latente hyperplastische Umwandlungsvorgänge der Schleimhaut zugrunde liegen, die auf einer Persistenz und weiteren Proliferation des ursprünglich die Mittelohrräume völlig erfüllenden myxomatösen Gewebes beruhen. Diese hat gleichzeitig eine völlige Behinderung oder jedenfalls stärkere Beeinträchtigung des Pneumatisationsprozesses



zur Folge, so dass in diesen Fällen die Pneumatisation entweder vollkommen fehlt, oder jedenfalls sich nur auf einen kleinen, in unmittelbarer Nachbarschaft des Antrums gelegenen Bezirk erstreckt. Die Mittelohrschleimhaut zeigt infolgedessen von vornherein bei diesen Fällen anstatt der normaliter vorhandenen ganz dünnen, von flachem Epithel überzogenen Mukos-Periostschicht ein hohes lockeres, unter kubischen ja eventuell sogar unter Zylinder- oder Flimmerepithel gelegenes, von reichlichen Gefässen durchsetztes Bindegewebspolster. Solange dieses noch seinen lockeren zarten Aufbau beibehält, pflegt es häufig keine oder nur geringe Fixation der Gehörknöchelchen besonders der Stapesplatte und hierauf beruhende Hörstörung zu bedingen. Sobald es aber im Verlaufe der Eiterung einem fibrösen Schrumpfungsprozess verfällt, der häufig begleitet ist von ausgedehnter appositioneller Knochenablagerung im subepithelialen Gewebe muss je nach dem Grade der anatomischen Veränderungen eine mehr oder weniger erhebliche Fixierung der Stapesplatte hieraus resultieren, die in schweren Fällen sogar zu recht erheblichen Hörstörungen führen kann. Hieraus erklärt sich auch die Tatsache, dass häufig erst mit Abklingen des Entzündungsprozesses und Einsetzen der Vernarbung und Epidermisierung die Hörstörung ganz erheblich zunimmt. Da bei den akut einsetzenden und akut abklingenden entzündlichen Vorgängen in der Mittelohrschleimhaut erfahrungsgemäss niemals derartige hochgradige anatomische Veränderungen der Schleimhaut vorliegen, pflegen hier analoge Residuen wie bei den chronischen Eiterungen auch allermeist zu fehlen. Am ehesten beobachten wir sie noch bei dem das Bindeglied zwischen akuten und chronischen Prozessen bildenden subakuten Verlaufsformen, die ja auch allermeist in ihrem Schleimhautaufbau dem bei chronischen Prozessen zugrunde liegenden ähneln. Entsprechend den im allgemeinen geringeren anatomischen Veränderungen kommt es indessen auch hier meist nur zu mittleren bis leichteren Graden von Hörstörung.

2. Tubenmittelohrkatarrhe und Adhäsivprozess.

Die unter der Bezeichnung Tubenmittelohrkatarrhe zusammengefassten Fälle von Hörstörung bilden kein ganz einheitliches Krankheitsbild. Die anatomischen Grundlagen, auf denen sie sich entwickeln, variieren etwas. Ein Teil der hierher gehörigen Fälle, besonders die akuten, häufig nur einmal auftretenden und spontan wieder abklingenden Formen gehen fliessend in die leichteren Formen der akuten Mittelohrentzündung über. Sie entwickeln sich wie diese meist in einem Mittelohrsystem, das keine oder nur leichte Ab-



weichungen von der Norm im Aufbau seiner Schleimhaut aufweist und dementsprechend auch fast stets eine gute oder nur in geringem Masse beeinträchtigte, wenn auch meist mehr oder weniger irreguläre Pneumatisation des Schläfenbeines zeigt. Einzelne dieser Fälle, besonders die auf leichter hyperplastischer Grundlage entstandenen zeigen typische Transsudatausscheidungen mit den hierdurch bedingten charakteristischen Trommelfellveränderungen. Diese schlagen durch Hinzutreten einer Infektion mit virulenten Keimen auch häufig noch in akute Otitiden um.

Die zweite Gruppe von Tubenmittelohrkatarrhen zeichnet sich durch ihre grosse Neigung zu rezidivierenden Auftreten aus. Sie beruht ganz vorwiegend auf ausgesprochen fibrösen Veränderungen der Schleimhaut die auf latenten bzw. nicht bemerkten oder der Erinnerung entschwundenen akut entzündlichen Vorgängen in der Säuglingsperiode bzw. im ersten Lebensjahr zurückzuführen sind und dementsprechend stets eine vollständige Beeinträchtigung der Pneumatisation bei relativ weitem Antrum zur Folge haben oder wenigstens doch eine stärkere Reduktion der Pneumatisation herbeiführen, mit ganz charakteristischem Pneumatisationstyp, der sich von dem durch hyperplastische Schleimhautveränderungen bedingten meist sehr deutlich durch die Schärfe, mit der die Zellkonturen hervortreten und vor allem auch durch die ausserordentlich scharfe Absetzung derselben gegen den kompakt gebliebenen Teil des Knochens unterscheidet. Das Trommelfell zeigt auch bei diesen Fällen charakteristische Eigentümlichkeiten, die ich in meiner Arbeit über Pneumatisation und Trommelfellbild ausführlich besprochen habe und auf die ich bei der Besprechung der Diagnose noch zurückkommen werde.

Die dritte Form des Tubenmittelohrkatarrhs zeichnet sich durch ihre grosse Neigung zu progredientem Verlaufe aus. Sie entwickelt sich auf derselben Basis wie die chronischen Eiterungen, nämlich einer ursprünglich stark hyperplastisch veränderten Schleimhaut mit entsprechender mehr oder weniger vollständiger Reduktion der Pneumatisation. Sie stellt also ein späteres Stadium der chronischen latenten hyperplastischen Säuglingsotitis, die auch die Grundlagen für die chronischen Eiterungen abgibt, dar. Sie bildet sich vor allem dann heraus, wenn von vornherein eine Tendenz zur fibrösen Schrumpfung des subepithelialen Gewebes vorhanden ist. Das Trommelfell zeigt auch hier charakteristische Veränderungen, die ebenfalls weiter unten besprochen werden.

Die Schwerhörigkeit wird bei den Tubenmittelohrkatarrhen mit wechselnder Hörstörung (erste und zweite Gruppe) in erster Linie



durch einen rein physikalischen Faktor bedingt, nämlich durch die Fixation der Gehörknöchelchenkette, besonders des Steigbügels mit seiner Platte infolge des negativen Luftdruckes im Mittelohr bzw. des äusseren Überdruckes, der sich regelmässig dann ausbilden muss, wenn durch Verlegung des Tubenkanals die regelmässige Luftzufuhr zum Stocken kommt — mag diese Verlegung durch rein mechanische Hindernisse (Geschwulstbildung im Nasenrachenraum, wie Rachenmandeln oder dgl.) oder durch entzündliche Verschwellung und Verklebungsprozesse der Tubenwände selbst bedingt sein. Dass dem so ist, geht deutlich daraus hervor, dass durch eine Beseitigung der Luftdruckdifferenz eventuell nach vorheriger Entfernung mechanischer Hindernisse durch Lufteinblasungen in irgend einer Form prompt, wenn natürlich auch meist nur vorübergehend die Schwerhörigkeit zu beseitigen ist. Bei den an erster Stelle aufgezählten Tubenmittelohrkatarrhen gelingt es fast stets, durch entsprechende häufige Wiederholung dieses Verfahrens das normale Verhalten wieder herzustellen und damit eine dauernde Heilung bzw. wenigstens eine Heilung für längere Zeit zu erreichen. Die zweite Gruppe von Tubenmittelohrkatarrhen neigt, wie schon erwähnt, infolge der intensiveren, also nicht mehr als reparabel zu betrachtenden anatomischen Veränderungen der Schleimhaut und des Pneumatisationszustandes unter Umständen zur Bildung eines dauernden Missverhältnisses der geschilderten Art, so dass in solchen Fällen unter Umständen nur durch eine dauernde Behandlung das Gehör zu erhalten ist, und falls dies von seiten der befallenen Personen nicht durchgeführt wird, der Zustand einer in erster Linie nur durch Luftdruckdifferenz fixierten Gehörknöchelchenkette auch dauernd bestehen bleiben kann. Bei der dritten Gruppe mit progredienter chronischer Verlaufsform gesellt sich allermeist den geschilderten rein physikalischen Wirkungen eine organisch bedingte Fixation hinzu, ja sie kann wohl unter Umständen von vornherein als einzige Ursache der Schwerhörigkeit in Erscheinung treten. Die sich abspielenden Veränderungen gleichen durchaus den anatomischen Vorgängen, die wir als Ursache der Hörstörung bei den Residuen chronischer Eiterung bereits besprochen haben, was deswegen nicht verwunderlich erscheint, da sie ja, wie schon erwähnt, auf derselben Grundlage — gewissermassen nur unter Überspringung des chronischen eitrigen Entzündungsstadiums — sich entwickeln. Wie diese hinterlassen sie zurzeit irreparable Hörstörungen. Die Versuche, auf operativem Wege vom Gehörgang aus mit Durchtrennung der Adhäsionen oder der Tensorsehne und ähnlichen Eingriffen die Beweglichkeit der Gehörknöchelchenkette wieder herzustellen, haben keine befriedigenden



Erfolge gezeitigt, wohl ebenfalls vorwiegend deswegen, weil das Haupthindernis in der Fixation der Stapesplatte zu suchen ist und eine Beseitigung dieses wegen der hiermit verbundenen Infektionsgefahr für das Labyrinth nicht zulässig erscheint. Es hat sich für diese Form des chronischen Mittelohrkatarrhes speziell wenn es sich um einen abgelaufenen Prozess handelt, vielfach die Bezeichnung des Adhäsivprozesses eingebürgert, deren ich mich ebenfalls bei der diagnostischen Zerlegung im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Formen des Tubenmittelohrkatarrhes zu bedienen pflege.

3. Die Otosklerose.

Der dritte Erkrankungsprozess, der zum Auftreten einer Schwerhörigkeit durch Behinderung der Schallübertragung im Mittelohr führt, ist die sogenannte „Otosklerose" (Spongiosierung der Labyrinthkapsel, Ostitis chronica metaplastica). Der anatomische Vorgang, der diesem Krankheitsbild zugrunde liegt, ist gut bekannt. Es herrscht wohl fast allgemeine Übereinstimmung darüber, dass er seinen Sitz im Knochen der Labyrinthkapsel hat und auch von diesem ausgeht. Charakterisiert ist der Prozess dadurch, dass es zu einer Auflösung des kompakten lamellär geschichteten Knochens und Ersatz desselben durch ein unregelmässiges, netzförmiges, angeordnetes, reichlich von gefässreichen Bindegewebszügen durchsetztes Knochengewebe kommt, das häufig an Umfang die ursprünglich vorhandene, relativ dünne kompakte Knochenschicht weit übertrifft und daher unter Umständen eine schon makroskopisch erkennbare schwielige Auftreibung des Knochens in den erkrankten Partieen herbeiführt. In späteren Stadien des Entzündungsprozesses bildet sich dann unter Übergang des gefässreichen Bindegewebes in fibröses Gewebe und unter schrittweiser Anlagerung neugebildeten appositionellen Knochens auf Kosten dieses veränderten Gewebes wiederum kompakteres Knochengewebe aus, das sich aber durch die unregelmässige Anordnung der einzelnen Lamellen dauernd unverkennbar deutlich von normalem Knochengewebe unterscheiden lässt. Diese Knochenveränderungen entwickeln sich bekanntlich in Form typischer, relativ scharf umschriebener Herde, die ihrerseits wieder an bestimmten Stellen aufzutreten pflegen — Gegend der Spitzenwindung der Schneckenkapsel und Umgebung der Stapesplatte —, ohne indessen absolut an diese gebunden zu sein. Schon hieraus geht hervor, dass dieser anatomische Prozess keineswegs immer klinische Erscheinungen hervorzurufen braucht. Wir müssen daher streng unterscheiden zwischen „otosklerotischen Knochenherden" als rein anatomischen Zufallsbefund und zwischen dem ana-



tomisch und klinisch hervortretenden typischen Krankheitsbild der Otosklerose. Ob sich auf Grund des vorliegenden anatomischen Prozesses auch klinisch hervortretende Otosklerose entwickelt, hängt ausschliesslich von der Lokalisation des Knochenherdes und der Ausbreitung desselben ab. Klinische Erscheinungen in Form einer typischen Schwerhörigkeit werden nur von dem in der Nachbarschaft des Stapes gelegenen Knochenherden ausgelöst, und zwar auch nur dann, wenn die anatomischen Veränderungen durch das Ringband auf die Stapesplatte übergreifen und diese fixieren. Auch bei dem Adhäsivprozess und bei den Residuen chronischer Eiterung kommen vorwiegend nur die Veränderungen bei Auslösung der klinischen Erscheinungen in Betracht, die so lokalisiert sind, dass sie eine Fixation der Gehörknöchelchen besonders der Stapesplatte bedingen und ebenso wie bei der Otosklerose kann auch hier ein deutliches Missverhältnis je nach der Lokalisation der anatomischen Vorgänge zwischen anatomischen und klinischen Befunden hervortreten. Es berechtigt diese Erscheinung aber keineswegs dazu, die Existenz eines durch die genannten anatomischen Veränderungen hervorgerufenen Krankheitsbildes gänzlich anzuzweifeln. Neben dem anatomischen Vorgang spielt eben bei der Auslösung des klinischen Krankheitsbildes auch die Lokalisation dieses innerhalb der Mittelohrräume eine ausschlaggebende Rolle. Die Entwickelung otosklerotischer Herde ist, nach unseren anatomischen Untersuchungen zu schliessen, nicht direkt abhängig vom Schleimhautcharakter. Wir können ihre Entwickelung sowohl bei normaler bzw. annähernd normaler Schleimhaut, als auch bei mehr oder weniger starker hyperplastischer Schleimhautumwandlung beobachten, ja selbst als Begleiterscheinung chronischer Eiterungsprozesse. Dagegen scheint sie bei fibröser Umwandlung der Schleimhaut kaum oder nur in wesentlich abgeschwächter Weise vorzukommen! Es ist mir indessen in letzter Zeit aufgefallen, dass die klinisch hervortretenden Formen von typischer Otosklerose, die wir auf Grund der im nächsten Kapitel noch ausführlich zu erörternden diagnostischen Erwägungen erkennen, mit besonderer Vorliebe bei normaler bzw. annähernd normaler oder leicht hyperplastischer Schleimhaut sich finden und dementsprechend bei guter, meist sogar ganz aussergewöhnlich ausgedehnter Pneumatisation. Auch meine anatomischen Beobachtungen stehen hiermit insofern im Einklang, als ich auch bei ihnen den Eindruck gewonnen habe, dass die Tendenz zur Fixation der Stapesplatte entschieden bei den Fällen mit normaler oder annähernd normaler Schleimhaut weit grösser ist, als bei solchen mit starken Schleimhautveränderungen. Über die Genese dieses Krankheitsbildes



und den Anstoss, der diese eigentümlichen Knochenumwandlungen herbeiführt, wissen wir zurzeit noch gar nichts. Ich halte es daher für überflüssig, auf die verschiedenen hierüber aufgestellten Hypothesen hier nochmals einzugehen, um so mehr als keine von ihnen mir voll befriedigend erscheint. Auf die Tatsache, dass vielfach eine ausgesprochene erbliche Veranlagung zu dieser Erkrankung nachweisbar ist, dass das weibliche Geschlecht stärker hierzu disponiert als das männliche, dass gewisse allgemeine Einflüsse (Puerperium, seelische Affekte, ungewöhnliche körperliche Anstrengungen u. dgl.) imstande sind, den Ablauf des Krankheitsprozesses zu beschleunigen und damit die klinischen Erscheinungen zu verschlechtern, ist schon häufig hingewiesen worden. Auch alle diese Erscheinungen treten meiner Beobachtung nach besonders deutlich bei den Formen der Otosklerose hervor, die sich in einem gut bzw. besonders weitgehend pneumatisierten Mittelohr entwickeln.

II. Die Erkrankungen des inneren Ohres.

Schon die anatomische Betrachtung der Gewebszusammensetzung des inneren Ohres muss zu dem Ergebnis führen, dass die bis vor kurzem unter der Bezeichnung der nervösen Schwerhörigkeit zusammengefassten Hörstörungen kaum auf einer einheitlichen pathologisch-anatomischen Grundlage beruhen können. Wo verschiedene Gewebsarten als Träger pathologisch-anatomischer Erkrankungsprozesse in Betracht kommen, ist es schon von vornherein sehr wahrscheinlich, dass sich in jeder von ihnen durchaus voneinander verschiedene pathologische Vorgänge werden abspielen können, die sich klinisch freilich durch dasselbe Symptom — Schwerhörigkeit — zu erkennen geben. Die Tatsache, dass letzten Endes diese Schwerhörigkeit fast stets bedingt sein wird durch einen Funktionsausfall der schallperzipierenden Elemente berechtigt noch keineswegs zu der Annahme eines einheitlichen pathologisch-anatomischen und damit auch klinischen Erkrankungsprozesses als Ursache dieser Erscheinung. Derselbe Endeffekt kann vielmehr sehr wohl auf durchaus verschiedenartige Weise zustande kommen und es muss das Bestreben einer wissenschaftlichen Diagnostik sein, die Vorgänge, die als auslösende Faktoren für diesen Endeffekt in Betracht kommen, zu analysieren. Wir treten damit in ein durchaus noch in Entwickelung begriffenes Gebiet ein, über das ein abschliessendes Urteil zu fällen zurzeit noch gänzlich unmöglich ist. Da ich indessen schon seit vielen Jahren mich mit dieser Frage beschäftigt habe und schon vor Jahren versucht habe, eine Zergliederung in verschiedene diffe-



renzierbare Krankheitsprozesse durchzuführen, so halte ich es wohl für berechtigt, diese eigenen Untersuchungen, die ich ununterbrochen fortgesetzt habe, der weiteren Besprechung zugrunde zu legen. Ich möchte daher in folgendem zunächst einen kurzen Überblick geben über die Zerlegung der Erkrankungsprozesse des inneren Ohres, die sich mir aus diesen Untersuchungen ergeben hat. Die pathologisch-anatomisch bzw. pathologisch-physiologischen Grundlagen, auf denen ich diese Einteilung der Erkrankungen des inneren Ohres und des Hörnerven aufbaue, habe ich erst kürzlich ausführlich mitgeteilt[1]). Ich kann mich daher hier mit einer kurzen Übersicht begnügen, wobei ich neben den pathologisch-anatomischen Vorgängen auch klinische Gesichtspunkte berücksichtigen möchte.

Wir müssen in erster Linie die Erkrankungen der häutigen Membranen des Labyrinthes — die Erkrankung der Labyrinthkapsel gehört zu den Mittelohrerkrankungen — von den Erkrankungen des schallperzipierenden Apparates — Sinnesendstellen mit Sinneszellen und Nerv — unterscheiden.

a) Die Erkrankungen der Labyrinthmembranen.

1. Die Labyrinthitis.

Die häutigen Membranen können wir vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus ungefähr auf dieselbe Stufe stellen, wie die serösen Häute. Das Krankheitsbild, das sich durch entzündliche Prozesse dieser zu erkennen gibt, muss nach Analogie mit der allgemein üblichen Benennung als Labyrinthitis bezeichnet werden. Wie unter den Entzündungsprozessen der serösen Häute, so müssen wir auch unter denen der Labyrinthmembranen noch verschiedene Formen je nach dem Charakter des Entzündungsprozesses voneinander trennen. Von den eitrigen Formen können wir hier gänzlich absehen, da sie sich ausschliesslich als Komplikationen eitriger Mittelohrentzündungen entwickeln, so dass das klinische Krankheitsbild von dem Symptom der eitrigen Sekretion und nicht von dem der Schwerhörigkeit beherrscht wird. Dagegen müssen wir alle nicht eitrigen Labyrinthiden in das Bereich unserer Besprechung mit hereinziehen. Ob es eine rein seröse Labyrinthitis gibt, d. h. einen Entzündungsprozess im Labyrinth, der charakterisiert ist ausschliesslich durch die Ausscheidung eines dünnflüssigen serösen Exsudates, erscheint mir recht fraglich. Überzeugende Beweise hierüber liegen meines Erachtens nicht vor. Experimentelle Beobachtungen scheinen mir in recht erheblichem Grade gegen diese Annahme zu sprechen.

1) Archiv f. Ohrenheilkunde. 99. Bd.



Gerade diese haben mich vielmehr in der Auffassung bestärkt, dass wir es bei allen diesen akuten nicht eitrigen Entzündungsprozessen in der Regel mit serös-fibrinösen bzw. serös-plastischen Entzündungen zu tun haben. Die also neben der Ausscheidung eines serös-fibrinösen Exsudates späterhin regelmässig auch reaktive organisatorische Vorgänge zeigen. Der anatomische Ablauf dieser Prozesse gestaltet sich demnach so, dass zunächst ein serös-fibrinöses Exsudat ausgeschieden wird, das Exsudat wird dann durch typisches Organisationsgewebe resorbiert und durch dieses Gewebe ersetzt. Das anfangs sehr zarte, weitmaschige Bindegewebe geht dann später fibröse Umwandlungsprozesse ein bzw. es kommt zu ausgedehnter Knochenapposition innerhalb dieses Gewebes, die ganze Teile der Labyrinthkapsel ausfüllen kann. Dass sich diesen entzündlichen Vorgängen indessen wohlbemerkt erst als zweifellos direkt durch sie — also sekundär — ausgelöste Erscheinung auch degenerative Veränderungen an den Sinnesendstellen anschliessen müssen, erscheint im Hinblick auf den zarten Aufbau dieser und auf ihre grosse Empfindlichkeit so selbstverständlich, dass es keiner weiteren Erörterungen bedarf. Die Entwickelung dieser Veränderungen gleicht der der nächstfolgenden Erkrankungsgruppe so stark, dass hier auf die Besprechung dieser verwiesen werden kann.

Die Entstehung der serös-fibrinösen Labyrinthitiden kann entweder durch Fortleitung von Entzündungsprozessen aus der Umgebung oder auch auf dem Blutwege erfolgen. Daneben kann wohl auch zuweilen eine rein genuine Labyrinthitis vorkommen. Die Fortleitung eines Entzündungsprozesses aus der Umgebung kann entweder vom Mittelohr oder von der Schädelhöhle ausgehen. Wir unterscheiden daher tympanogen und meningogen bedingte Labyrinthitiden. Im Mittelohr kommen als auslösende Prozesse in erster Linie die akuten Otitiden in Betracht, daneben aber auch akute Exazerbationen chronischer Entzündungsprozesse. Die Überleitung erfolgt hier wohl allermeist durch die Fensternische, und zwar wahrscheinlich vorwiegend durch die Membran des runden Fensters. Die meningogene Labyrinthitis entwickelt sich ganz vorwiegend nach der epidemischen Zerebrospinalmeningitis. Ausserdem werden natürlich auch andersartige meningitische Prozesse diese Komplikationen bedingen können. Bezüglich der hämatogen auf dem Blutwege entstandenen Labyrinthitis sind unsere Kenntnisse noch nicht so weit vorgeschritten. Bei weitem am häufigsten wurde diese Affektion klinisch und anatomisch bei einer exquisit mit Störung in der Blutzusammensetzung einhergehenden Affektion — der Leukämie — beobachtet. Es liegt sehr nahe, die Möglichkeit des Auftretens ana-

loger Prozesse im Labyrinth auch im Verlauf anderer Erkrankungsprozesse ins Auge zu fassen (z. B. perniziöse Anämie, Sarkomatose, Nephritis u. dgl.).

Auch bei akuten Infektionserkrankungen wird sich unter Umständen eine Labyrinthitis als Komplikation entwickeln können. Ein Fall von abgelaufener Labyrinthitis bei Typhus ist unter anderem von Manasse[1]) beschrieben worden. Immerhin muss schon hier hervorgehoben werden, dass, nach unseren anatomischen Untersuchungen zu schliessen, die Labyrinthitis auf hämatogener bzw. konstitutioneller Basis wohl sicher kein besonders häufig vorkommendes Krankheitsbild ist, und zweifellos an Häufigkeit ihres Vorkommens weit hinter der nächsten Gruppe der Labyrintherkrankungen zurücksteht.

2. Die Labyrinthdegeneration.

Ich bezeichne dieses Krankheitsbild als primäre „Labyrinthdegeneration" im Gegensatz zu den sekundären degenerativen Veränderungen an den Sinnesendstellen nach Labyrinthitis. Wir stossen bei dieser Erkrankungsform nämlich auf einen offenbar primären, rein degenerativen Prozess an den Sinnesendstellen, ohne dass irgendwelche deutliche Zeichen eines abgelaufenen entzündlichen Vorganges vorliegen. Diese Veränderungen befallen sowohl den Cochlearteil des Labyrinthes — das Cortische Organ — als auch den Vestibularteil — die Maculae und Cristae acusticae — und zwar meist annähernd gleichmässig stark. Da hierher gehörige anatomische Befunde keineswegs selten sind, sondern vielmehr bei systematischen anatomischen Untersuchungen uns ganz auffallend häufig entgegentreten, hält es auch nicht schwer, aus der Zahl der vorliegenden Befunde eine kontinuierliche Kette zunehmender Intensitätsgrade dieses Erkrankungsprozesses zusammenzustellen, und damit seine Entwickelung zu verfolgen. Hierbei ergibt sich, dass die ersten auffallenden Veränderungen an den Kutikulargebilden der Sinnesendstellen auftreten. An den Maculae erkennen wir den Beginn dieses degenerativen Prozesses darin, dass zunächst die Steinschicht der Otolithenmembran sich mehr und mehr in einen homogenen Saum umwandelt und ihren charakteristischen Aufbau aus einer grossen Zahl einzelner, scharf gegeneinander abgesetzter Otolithenkristalle verliert. Hand in Hand hiermit geht eine Verflachung und Homogenisierung der Faserschicht, so dass eine Differenzierung dieser beiden, die Otolithenmembran zusammensetzenden Schichten nicht mehr mög-

[1]) Archiv f. Ohrenheilkunde. 79. Bd.



lich wird. Erst in einem etwas späteren Stadium des Prozesses tritt nun unter zunehmender Verflachung dieses homogenen glattrandigen Decksaumes auch ein deutlicher Schwund der Sinneszellen und der ganzen Sinnesepithelschicht hervor, so dass das Epithellager der Sinnesendstellen nun ebenfalls verflacht erscheint. Mit Fortschreiten dieser anatomischen Veränderungen kann es unter Umständen zu einer ausserordentlich intensiven Atrophie der Sinnesendstellen kommen, so dass sich diese kaum mehr deutlich vom übrigen Epithelsaum der Labyrinthmembran abheben. An den Cristae acusticae der Bogengänge spielen sich durchaus analoge Vorgänge ab. Hier beginnt der Prozess mit einem Zusammensintern und zunehmender Verflachung des Faserwerkes der Cupulae. Im weiteren Verlaufe verwandelt sich dieses in eine homogene Kuppe bzw. späterhin in einen zunehmender Verflachung anheimfallenden homogenen Saum um. Gleichzeitig setzt dann auch analog dem Vorgange im Sinnesepithel der Maculae ein Schwund der Sinneszellen und eine zunehmende eventuell ebenfalls in hochgradige Atrophie und Schrumpfung übergehende Verflachung im Epithellager der Sinnesendstellen ein. Etwas schwieriger ist die Differenzierung des Prozesses am Cortischen Organ, weil regressive Vorgänge hier auch im Verlaufe einer degenerativen Erkrankung des Neurons auftreten, die wir noch zu besprechen haben werden. Ich bin aber doch zu der Überzeugung gekommen, dass besonders in dem Anfangsstadium des Prozesses gewisse Unterschiede zwischen der Labyrinthdegeneration und der neuritischen Degeneration bestehen. Die Labyrinthdegeneration beginnt analog den Vorgängen in den Sinnesendstellen des Vestibulums mit einer Erschlaffung der Membrana tectoria. Diese erscheint zusammengefallen und lastet wie ein Fremdkörper auf dem Tunnelbau des Cortischen Organes, der zuweilen hierdurch deutlich eingedrückt erscheint. Die Sinneszellen sind während dieses Stadiums noch vollständig scharf voneinander differenzierbar und gut erhalten, erst im weiteren Verlauf wird das Cortische Organ immer stärker eingedrückt bzw. es sinkt spontan mehr und mehr zusammen und damit beginnt dann auch der Zerfall des kompliziert aufgebauten Zellapparates. Diese späteren Stadien gleichen dann den Rückbildungsvorgängen, die auch bei der neuritischen Degeneration vielfach vorkommen.

Die in die Sinnesendstellen ausstrahlenden Nervenbündel und die zugehörigen Ganglionzellen zeigen bei reinen Labyrinthdegenerationen weder im Vestibulum noch im Cochlearteil deutliche Veränderungen, auch tritt keine deutlich erkennbare Verringerung ihrer Zahl und Masse ein. Das anatomische Krankheitsbild wird also



ausschliesslich von diesen degenerativen Vorgängen beherrscht, ohne Zeichen irgendwelcher vorhergegangener Entzündung. Ich bin daher auch im Gegensatz zur vielfach herrschenden Meinung zu der Überzeugung gekommen, dass wir es hier nicht mit den Folgen entzündlicher Erscheinungen zu tun haben können. Es handelt sich vielmehr meines Erachtens um Folgen andersartiger Störungen, die wir im Gebiete der pathologischen Physiologie zu suchen haben. Es deutet hierauf vor allem die Tatsache hin, dass die pathologischen Vorgänge nicht zuerst am lebenden Gewebe sich zu erkennen geben, sondern an den Gewebsprodukten, den Kutikulargebilden. Sie hat mich dazu veranlasst, der Frage nach den Vorgängen bei der Entstehung dieser Bildungen nachzugehen und die Beziehungen zwischen ihnen und der Liquorsekretion eingehender zu verfolgen. Auf Grund einer Reihe von Erwägungen und Beobachtungen, die ich zu diesem Zwecke anstellte und über die ich in der bereits zitierten Arbeit ausführlich berichtet habe, bin ich bezüglich der Genese des Vorganges, der zur Labyrinthdegeneration führt, zu der Überzeugung gekommen, dass er in erster Linie auf Störungen in der Liquorsekretion beruht, und zwar besonders auf Störung der auf aktiver sekretorischer Zelltätigkeit beruhenden Komponente. Die im anatomischen Befunde hervortretenden Veränderungen der Kutikulargebilde lassen sich meines Erachtens bei weitem am besten in der Weise erklären, dass die bei der Entstehung und Regeneration dieser Gebilde beteiligten Epithelzellen, die gleichzeitig zur Entstehung des Liquor labyrinthi beitragen, in ihrer Funktion geschädigt werden. Allermeist wird diese Schädigung dadurch zustande kommen, dass eine unter die Norm sinkende Herabsetzung im Alkaleszensgrade des filtrativ ausgeschiedenen Liquors sich ausbildet, die einen hemmenden Einfluss auf die antagonistische Sekretionstätigkeit des Epithels ausüben muss [1]). Infolgedessen erlischt der durch die Sekretionstätigkeit das Epithel aufrecht erhaltende Turgor der Kutikulargebilde, so dass diese nun zusammenfallen und gleichzeitig hiermit muss auch die ständige Regeneration dieser Gebilde zum Stillstand kommen. Im Einklang mit dieser Auffassung steht die Tatsache, dass wir die Labyrinthdegeneration ganz auffallend häufig bei Fällen mit chronischen konstitutionellen Erkrankungsprozessen finden, die sämtlich gemein haben, dass es im Verlaufe ihrer Erkrankung zu einer Herabsetzung der Alkaleszens des Blutes infolge organischer Säurebildung kommt und dem-

[1]) Ausführlicheres über den in Betracht kommenden Mechanismus findet sich in der bereits zitierten Arbeit im Arch. f. Ohrenheilk. 99. Bd.



entsprechend natürlich auch zu einer Herabsetzung des Alkaleszensgrades im ausgeschiedenen Liquor. Von solchen Erkrankungsprozessen, die als auslösender Faktor für die Labyrinthdegeneration in Betracht kommen, sind vor allem zu nennen: die Nephritis, Diabetes, Sarkomatose, Kachexie verschiedenster Ursache und verwandte Erkrankungen. Auch bei der Lues und zuweilen auch bei der Tuberkulose habe ich wiederholt derartige Befunde erheben können. Ich glaube daher, dass auch vielfach die im Verlaufe der hereditären Lues auftretenden Hörstörungen häufiger der Kategorie der Labyrinthdegenerationen als der Labyrinthitis zuzuzählen sind. Entsprechend dem progredienten Verlaufe dieser Erkrankungsprozesse pflegt auch die Labyrinthdegeneration sich meist langsam zunehmend zu entwickeln, ohne dass Symptome von seiten des Vestibularapparates aufzutreten pflegen. Das auffallendste Symptom bleibt also auch hier die Schwerhörigkeit.

Ausser den besprochenen qualitativen Liquorsekretionsstörungen gibt es meiner Überzeugung nach auch quantitative Störungen. Im Gegensatz zu den qualitativen treten bei ihnen im ausgesprochenen Grade Ausfallsdekompensationserscheinungen von seiten des Vestibularapparates auf. Hierher gehören eine grosse Zahl sogenannter Menièrescher Anfälle. Diese beruhen meines Erachtens vielfach auf einem Übertritt von die Liquorsekretion stark anregenden Substanzen in den Liquor labyrinthi, so dass hierdurch vorübergehend starke endolabyrinthäre Drucksteigerungen hervorgerufen werden. Wir können sie daher bis zu einem gewissen Grade den Glaukomanfällen am Auge vergleichen. Es ist mir geglückt, auch experimentell derartige schwerste Menièresche Anfälle dadurch auszulösen, dass ich die Paukenhöhle der Versuchstiere mit einer schwachen Chlorkalziumlösung so ausfüllte, dass eine Diffusionsmöglichkeit durch die runde Fenstermembran herbeigeführt wurde. Das Übertreten dieser Salzlösung verursachte eine derartige intensive Zunahme der Liquorsekretion, dass es offenbar hierdurch zu einer Druckschädigung der empfindlichen Sinneszellen kommt. Die anatomischen Endstadien dieses Prozesses sind noch nicht völlig erklärt. Es ist aber doch recht wahrscheinlich, dass sie im grossen und ganzen den oben beschriebenen anatomischen Befunden gleichen werden. Da es sich bei der Auslösung auch dieser Erscheinung nicht unbedingt um entzündliche Vorgänge handeln muss, glaube ich dieses Krankheitsbild nicht als seröse Labyrinthitis auffassen zu dürfen und halte vielmehr die Bezeichnung „Hydrops labyrinthi“ für angebracht.



b) Die Erkrankungen des nervösen Apparates.

Mit der Labyrinthdegeneration sind bisher vielfach — bis vor einiger Zeit auch von mir — die neuritischen Degenerationen zusammengeworfen worden. Sie unterscheiden sich indessen meines Erachtens sehr wesentlich von ihnen dadurch, dass der degenerative Prozess an der Sinnesendstelle, der uns anatomisch meist als hervorstechendste Veränderung entgegentritt, nicht wie bei der Labyrinthdegeneration von den Kutikulargebilden bzw. dem interstitiellen Gewebsgerüst ausgeht, sondern vielmehr ausgelöst wird durch eine Erkrankung der spezifischen nervösen Elemente selbst. Auch die Erkrankungen des schallperzipierenden Apparates bilden kein absolut einheitliches Krankheitsbild, sondern zerfallen in zwei Krankheitsgruppen, deren Differenzierung sich einesteils aus ihrer Genese, vor allem aber aus der Lokalisation des Erkrankungsprozesses innerhalb der in Betracht kommenden Nervenbezirke ergibt.

1. Die isolierte periphere Cochleardegeneration.

Die isolierte periphere Cochleardegeneration ist eine Erkrankung ausschliesslich des peripheren Cochlearneurons. Wir kennen den anatomischen Prozess, der diesem Krankheitsbild zugrunde liegt, in allen seinen Phasen auf Grund experimenteller Erzeugung am Tier durch Schädigung des Neurons mit Hilfe von Schalleinwirkung. Wenn auch zugegeben werden muss, dass bei einmaliger ganz aussergewöhnlich intensiver Schalleinwirkung der anatomische Vorgang auf einer rein mechanisch bedingten Zertrümmerung des Cortischen Organs beruhen kann, so trifft diese Erklärung sicherlich nicht für alle solche Fälle zu, bei denen sich der pathologische Prozess auf Grund wiederholter, wenig intensiver bzw. kontinuierlicher Schallschädigung entwickelt. Ganz besonders die letzte Form eignet sich bei Wahl einer nicht zu intensiven Schallquelle zu systematischen Studien des pathologischen Vorganges, weil er bei dieser Form der Schädigung seine verschiedenen Phasen relativ langsam durchläuft, so dass sie leicht durch Tötung der so behandelten Tiere in bestimmten Intervallen bis in ihre Einzelheiten hinein zu verfolgen sind. Dieses Studium zeigt uns, dass der Prozess auf einer fortschreitenden Degeneration des peripheren Neurons beruht. Er beginnt bald mehr mit dem Zerfall der Sinneszellen und setzt sich dann auf die Nervenfasern und Ganglionzellen fort, bald werden umgekehrt die Nervenfasern und Ganglionzellen zunächst ergriffen und die Sinneszellen nachträglich in Mitleidenschaft gezogen. Im ersten Falle gesellt sich



bei allen etwas schwereren Erkrankungen sehr bald ein Zerfall des ganzen Stützapparates hinzu, der sich in einer fortschreitenden Rückbildung des Cortischen Organs zu erkennen gibt, die in den höchsten Graden zu einer Umwandlung des Cortischen Organs in einen flachen Epithelhügel bzw. sogar zum gänzlichen Schwund desselben führen kann. Im anderen Falle kann der Stützapparat des Cortischen Organs relativ lange erhalten bleiben. Beide Verlaufsformen können wir experimentell durch Schalleinwirkung hervorrufen, die erstere bei vorwiegender Schädigung durch Luftton, die letzteren mit Schädigung durch Zuleitung des Schalles durch den Körper bzw. Knochen [1]).

Anatomische und klinische Beobachtungen lassen kaum einen Zweifel darüber zu, dass Degenerationen analoger Art auch auf anderer Basis als der einer spezifischen Schallschädigung sich entwickeln können. So beruht speziell der der Altersschwerhörigkeit zugrunde liegende Prozess auf einer Degeneration des peripheren Neurons vielleicht als Aufbrauchkrankheit im Sinne Edingers. Desgleichen spielen eine Reihe von toxischen Schädigungen bei der Auslösung peripherer Cochleardegeneration eine Rolle (Alkohol, Nikotin, Chinin, Salizylsäure u. a.). Auch konstitutionelle Erkrankungen kommen möglicherweise in Betracht. Doch bedarf es gerade dieser letztgenannten Ätiologie gegenüber noch weiterer Erfahrungen und schärferer Abgrenzung der neuritischen Degeneration von der Labyrinthdegeneration.

Ferner liegen einige anatomische und klinische Beobachtungen vor, die mit recht grosser Bestimmtheit darauf hindeuten, dass auch als Begleiterscheinungen akuter Infektionskrankheiten neuritische Degenerationen des peripheren Neurons vorkommen. Dass diese sich möglicherweise auf Grund einer vorhergegangenen Stammaffektion des Nerven entwickeln, wird noch weiter unten auseinandergesetzt.

Charakteristisch für die periphere Cochleardegeneration ist vor allem die Tatsache, dass bei ihr nicht auf erhebliche oder wie dies bei Stammerkrankungen von Nerven der Fall ist, gar auf vollständige Regeneration unter Wiederkehr der Funktion zu rechnen ist, weil die Miterkrankung der Sinneszellen und der Ganglionzellen einen integrierenden Bestandteil dieses Krankheitsbildes darstellt und weil diese Zellgebilde im späteren Leben nach unseren jetzigen Kenntnissen kaum als regenerationsfähig anzusehen sind. Aus diesem Grunde habe ich auch für diesen Erkrankungsprozess die Bezeichnung „Degeneration“ und nicht „Neuritis“ gewählt. Wir müssen

[1]) Wittmaack, Passows Beiträge. Bd. IX.

also klinisch bei dieser Erkrankung immer darauf gefasst sein, dass sie entweder Neigung zum Fortschreiten zeigt, oder aber, auch wenn der Prozess zum Stillstand kommt, der einmal erreichte Grad von Funktionsstörung unverändert bestehen bleibt. Auf eine merkliche Besserung können wir meist kaum hoffen. Charakteristisch ist ferner der gewählten Bezeichnung entsprechend, dass von den beiden Nervenzweigen des Akustikus nur der Cochlearnerv erkrankt, während der Vestibularnerv freibleibt. Diese elektive Vulnerabilität des Cochlearis erklärt sich aus einigen anatomischen Eigentümlichkeiten, die hier nicht näher erörtert werden sollen. Hierdurch unterscheidet sich klinisch dieser Erkrankungsprozess ganz wesentlich von der Labyrinthdegeneration, die sich gleichmässig auf cochleare und vestibulare Sinnesendstellen erstreckt.

Eine isolierte periphere Vestibularnerverkrankung kommt, nach unseren bisherigen Erfahrungen zu schliessen, nicht vor.

2. Die Stammneuritis und Systemdegeneration des Hörnerven.

Auch die Stammneuritis kann als isolierter Erkrankungsprozess des Cochlearnerven ohne Mitbeteiligung des Vestibularnerven auftreten. Von dieser isolierten Cochlearstammneuritis kennen wir, wenn auch bisher nur aus wenigen einzelnen Untersuchungen, den anatomischen Befund. Es handelt sich bei ihr um einen typischen neuritischen Prozess im Nervenstamm, der gekennzeichnet ist durch das gleichzeitige Auftreten ausgesprochener interstitieller Gewebsveränderungen in Form von Exsudation und Leukozytendurchsetzung und gleichzeitigen degenerativen Zerfallserscheinungen der Nervenfasern. Entsprechend der gewählten Bezeichnung befällt dieser Prozess zunächst nur den Nervenstamm, während das periphere Neuron erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden kann. Den ersten Anstoss zum Auftreten dieser Veränderungen geben wahrscheinlich zirkulatorische Störungen.

Diese Form der Nervenerkrankung entwickelt sich wohl meist nur im Anschluss an akute Infektionskrankheiten oder verwandte Prozesse, die mit schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehen. Sie tritt daher auch wohl nur in der akuten Form auf. Für den Ablauf dieses Erkrankungsprozesses ergeben sich, falls er nicht durch den Exitus frühzeitig unterbrochen wird, folgende Möglichkeiten: 1. Bei leichten und schnell abklingenden Erkrankungsfällen eine völlige bzw. annähernd vollkommene anatomische und klinische Wiederherstellung. 2. Wie oben ebenfalls schon angedeutet wurde, falls die Wiederherstellung im



Stamm relativ spät einsetzte, die Funktionsunterbrechung eine relativ schwere war und sich infolgedessen bereits sekundäre degenerative Vorgänge im peripheren Neuron eingeleitet hatten, der Übergang in eine anatomisch vorwiegend oder ausschliesslich nur noch im peripheren Neuron deutlich hervortretende, wenn auch meist nicht besonders hochgradige, aber dauernd bestehen bleibende Degeneration, mit Hinterlassung einer mässigen Hörstörung vom Typ der bei peripherer Cochleardegeneration vorhandenen. 3. Falls der Erkrankungsprozess ungewöhnlich schwer verläuft und zur völligen Degeneration des Nervenstammes führt, Übergang in eine von der Peripherie (inklusive Cortischen Organ) bis zum Nervenkern durchgreifenden Atrophie des gesamten Nervenapparates mit Hinterlassung einer hochgradigen Hörstörung bzw. annähernd oder völligen Ertaubung. Wir haben dann also eine vollständige „Systemdegeneration" vor uns. Auch solche Befunde sind vereinzelt erhoben und beschrieben worden, wenn auch meist ohne die eben besprochene Deutung der Genese, da seinerzeit das ungewöhnliche Verhalten des peripheren Cochlearneurons bezüglich der sekundären degenerativen Vorgänge nach Stammaffektion noch nicht bekannt war. Eine vierte, theoretisch nach Analogie des Verhaltens sensibler und anderer sensorischer Nerven noch in Betracht kommende Möglichkeit, nämlich das Auftreten einer ausschliesslichen Degeneration im Nervenstamm eventuell mit sekundärer Degeneration im Nervenkern bei Intaktbleiben des peripheren Neurons, ist wegen des abweichenden Verhaltens des peripheren Cochlearneurons bezüglich der sekundären Degeneration als so gut wie ausgeschlossen zu betrachten [1]).

Eine vollständige Systemdegeneration des Cochlearteils kann sich ausserdem im Anschluss an Nervenerkrankungen, so vor allem bei Tabes, als rein degenerativer, langsam, aber stetig fortschreitender Prozess entwickeln.

Ebenso wie bei der peripheren Degeneration ist bisher auch bei der Stammneuritis eine isolierte Vestibularerkrankung nicht beobachtet worden. Es scheint mir vielmehr festzustehen, dass überall da, wo isolierte Erkrankungserscheinungen von seiten des Vestibularapparates auftreten, fast ausschliesslich supranukleäre, also zentral gelegene Erkrankungsprozesse der höheren Bahnen vorliegen.

Eine Stammerkrankung des Vestibularnerven kommt dagegen unter gleichzeitiger Miterkrankung des Cochlearnerven als Begleiterscheinung der Polyneuritis cerebralis vor. Dieses Ereignis ist allermeist gepaart mit analogen Erkrankungen noch anderer Hirnnerven

[1]) Wittmaack, Verhandl. d. Deutsch. Otol. Gesellsch. 1911.



(Trigeminus, Fazialis u. a.). Ob sich diese kombinierte Neuritis von der isolierten Cochlearstammneuritis auch im anatomischen Prozess unterscheidet, darüber lässt sich zurzeit noch nichts Bestimmtes aussagen, da anatomische Untersuchungen am Gehörorgan nach sogenannter Polyneuritis cerebralis meines Wissens noch nicht vorliegen.

Von einer Besprechung sekundärer Miterkrankungen des Hörnerven bei entzündlichen Prozessen der Schädelgrube und bei den Tumoren des Porus acusticus und Kleinhirnbrückenwinkels sehe ich hier ab. Sie werden im allgemeinen unter ähnlichen klinischen Erscheinungen einsetzen wie die Neuritis bzw. Systemdegeneration und sind von ihnen meist wohl nur durch die sonstigen mit ihm verknüpften klinischen Symptome zu unterscheiden.

Wie weit Störungen am Zirkulationsapparat und Erkrankungsprozesse der Gefässe bei der Auslösung der hierher gehörigen Krankheitsbilder beteiligt sind, bedarf noch weiterer Beobachtung. Die Gefässe des Mittelohres kommunizieren überall ausgiebig mit den benachbarten Regionen, so dass durch Ausfall einzelner Gefässe hier keine erheblichen Störungen bedingt werden. Anders liegen die Verhältnisse im inneren Ohre. Hier ist zunächst zu erwähnen, dass wiederholt die Ansicht ausgesprochen worden ist, dass periodisch wiederkehrende, anfallsweise auftretende Erkrankungen des inneren Ohres unter Mitbeteiligung des Vestibularanteils, die sich als sogenannte Menièresche Anfälle zu erkennen geben, auf multiple kleinere oder grössere Blutergüsse in das Labyrinth beruhen. Das gilt besonders für die Fälle, die sich im Verlauf eines Erkrankungsprozesses entwickeln, der durch das gehäufte Auftreten kleinerer Blutergüsse gekennzeichnet ist (perniziöse Anämie, Sepsis u. dgl.). Ich habe dieser Anschauung ebenfalls vorübergehend gehuldigt, sie aber doch in letzter Zeit hinter der oben gegebenen Erklärung für das Auftreten Menièrescher Anfälle zurückgestellt, weil es mir bisher nicht gelungen ist, irgendwelche sichere anatomische Unterlagen für die Berechtigung dieser Auffassung zu erhalten.

Ausserdem müssen wir aber meines Erachtens vor allem die Möglichkeit plötzlich eintretender Gefässverschlüsse in das Bereich unserer diagnostischen Erwägung einbeziehen. Die Gefässe des inneren Ohres bestehen aus Endarterien. Die möglicherweise vorhandene geringfügige Kommunikation der Labyrinthgefässe mit den Mittelohrgefässen spielt für die pathologisch-anatomische Be-

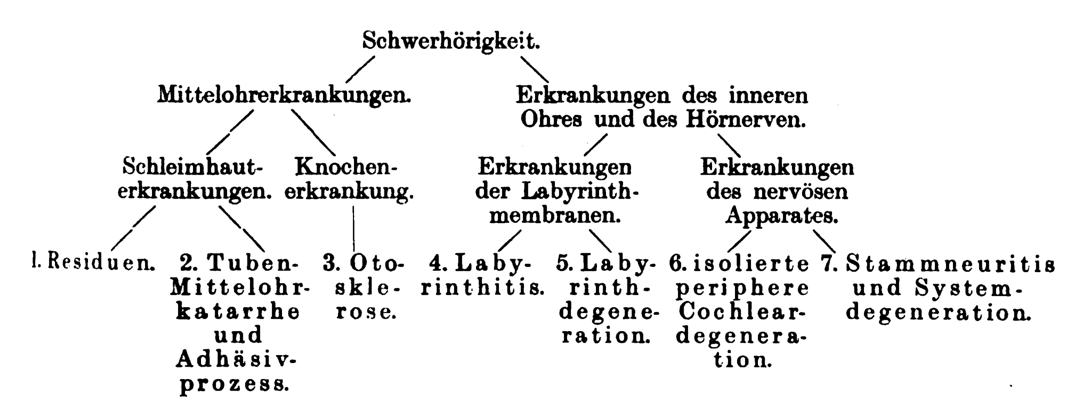


urteilung keine Rolle. Der Verschluss der einen oder der anderen grösseren ins Labyrinth eintretenden Arterie muss demnach durch plötzlichen Ausfall der Blutzufuhr eine deutliche Funktionsstörung bzw. auch gänzlichen Ausfall der Funktion innerhalb des befallenen Gebietes zur Folge haben. Da andererseits eine andere Ursache für eine derartige, meist ohne sonstige Begleiterscheinungen einhergehende, ganz plötzlich einsetzende Funktionsstörung kaum in Betracht kommt, sind wir meines Erachtens per exclusionem wohl berechtigt, bei Erkrankungsfällen dieser Art mit recht grosser Wahrscheinlichkeit einen plötzlich erfolgten Gefässverschluss als Ursache der Störung anzunehmen. Selbst Zerstörungen des Nerven durch grössere Blutergüsse, die meines Erachtens selten zu so intensiver Störung führen, wie die Gefässverschlüsse, pflegen sich meist durch anderweitige Begleiterscheinungen als solche erkennen zu geben. Bezüglich der Art des Verschlusses ist hervorzuheben, dass es sich keineswegs um typische Embolie handeln muss. Ich glaube sogar bestimmt annehmen zu dürfen, dass dieses Ereignis sehr selten ist. Weit häufiger, wenn auch im ganzen ebenfalls noch relativ selten, sind Gefässverschlüsse im höheren Alter, die wohl zweifellos mit endarteriitischen Prozessen im Zusammenhang stehen, und deren Entstehung am ehesten vergleichbar ist den Vorgängen an den Koronararterien. Es kann kaum zweifelhaft sein, dass bei einem derartigen endarteriitischen Prozess durch zufällige Ursachen, wie plötzliche Blutdruckschwankungen oder dergleichen, auch an den Labyrinth- beziehungsweise Hörnervenarterien plötzlich einsetzende Gefässverschlüsse auftreten können, die je nach der Dauer ihres Bestehens zu vorübergehendem oder auch zu dauerndem Funktionsausfall der im verschlossenen Gefässbezirke liegenden Teile des inneren Ohres führen müssen. Auch hier scheint der Cochlearzweig stärker zur Erkrankung disponiert zu sein als der Vestibularteil. Es erklärt sich auch dies wohl aus besonderen anatomischen Verhältnissen.

Als recht seltenes Ereignis wären ferner noch die supranuklearen bzw. zentralen Hörstörungen hier anzuführen. Wir wissen aus experimentellen Untersuchungen, dass in der Regel nur bei Zerstörungen der beiderseitigen Bahnen bzw. Centren Hörstörungen auftreten. Schon hieraus geht hervor, dass diese Störungen recht selten sein müssen. Da sie ferner wohl stets mit schweren Schädigungen anderer zentraler Bahnen verbunden sind, stösst ihre Erkennung meist kaum auf erhebliche Schwierigkeiten. Wir brauchen sie daher bei unseren weiteren Besprechungen kaum zu berücksichtigen.

III. Die klinische Diagnose der einzelnen Krankheitsbilder.

Die im vorstehenden gegebene kurze Übersicht zeigt, dass wir beim Auftreten des Symptoms Schwerhörigkeit doch eine ganze Reihe von Krankheitsbildern zu berücksichtigen und voneinander zu trennen haben. Die vorzunehmende Zergliederung ergibt sich am deutlichsten aus folgender stammbaumähnlichen Aufstellung der in Betracht kommenden Erkrankungen.



Es fragt sich nun, ob und inwieweit wir imstande sind, diese verschiedenen Krankheitsbilder auch klinisch zu diagnostizieren, und welche Hilfsmittel uns hierzu zur Verfügung stehen. Auch in dieser Beziehung haben uns die letzten Jahre zweifellos Fortschritte gebracht. Ich muss indessen der Vollständigkeit halber einige länger bekannte und allgemein geübte diagnostische Methoden hier nochmals erwähnen.

Die Zerlegung der in Frage kommenden Erkrankungsprozesse nach der Lokalisation erfolgt in erster Linie mit Hilfe der Hörprüfung, d. h. also der Funktionsprüfung des Cochlearteils des Hörnerven. Ihre diagnostische Verwertung stützt sich bekanntlich auf vergleichende Prüfungen einesteils des Hörvermögens für Luft- mit dem für Knochenleitung, anderenteils der Perzeptionsfähigkeit für Töne verschiedenster Höhe. Der erste Vergleich wird angestellt in Form des Rinneschen, Weberschen und Schwabachschen Versuches. Der zweite einerseits durch die Bestimmung der oberen und unteren Hörgrenze, andererseits durch die Bestimmung des quantitativen Hörvermögens für Töne verschiedener Höhe. Bezüglich der vergleichenden Luft- und Knochenleitungsprüfung gilt als feststehend, dass sie nur in mittlerer bis tiefer Tonlage angestellt, diagnostische Bedeutung hat. Bezold empfahl hierzu seine a-Stimmgabel. Ich verwende seit vielen Jahren ein und dieselbe c_{128}-Stimm-



gabel. Es ist ferner zu bedenken, dass der Rinnesche Versuch nur bei mittleren Graden von Schwerhörigkeit ausschlaggebende diagnostische Bedeutung hat; dass er bei leichter Mittelohrschwerhörigkeit noch positiv, bei schweren Erkrankungen des inneren Ohres in der Regel auch negativ ausfällt. Ausser diesen bereits längst bekannten Einschränkungen der diagnostischen Verwertbarkeit muss ich hier noch auf einen weiteren Punkt hinweisen, der sich mir aus meinen klinischen und anatomischen Beobachtungen ergeben hat und für den ich durch meine Schallschädigungsversuche auch eine gewisse Erklärung gefunden zu haben glaube. Er betrifft den Schwabachschen Versuch, d. h. also die absolute Verkürzung der Knochenleitung bzw. den Vergleich der Knochenleitung des erkrankten Ohres mit der eines gesunden bzw. dem aus der Prüfung einer grösseren Zahl von gesunden Ohren hierfür erhaltenen Durchschnittswert. Man sagt im allgemeinen, dass normale oder verlängerte Knochenleitung charakteristisch ist, für Mittelohrerkrankungen, verkürzte für Erkrankungen des inneren Ohres. Das erste gilt wohl in der Tat für fast alle Mittelohrerkrankungen. Das letztere aber nicht für alle Erkrankungsprozesse des inneren Ohres. Die reine Form von Labyrinthdegeneration, bei der, wie oben erwähnt, häufig der Nervenganglionapparat intakt ist, kann recht häufig noch durchaus normale Knochenleitung zeigen. Es erklärt sich dies meines Erachtens daraus, dass die Perzeption bei Zuführung des Tones durch den Knochen ohne Vermittlung des Cortischen Organs ausschliesslich durch die peripheren Nervenfasern erfolgt, wofür vor allem die Tatsache spricht, dass bei Schädigungen des Gehörorgans ausschliesslich durch Knochenleitung die Nervenfasern und Ganglionzellen früher zerfallen als das Cortische Organ.

Auch der Ausfall der Hörgrenzenbestimmung und die Prüfung des quantitativen Hörvermögens für Töne verschiedenster Höhe bedürfen zur richtigen Einschätzung der diagnostischen Bedeutung einiger Korrekturen. Was zunächst den letzten Punkt anbelangt, so erfolgt diese Prüfung bekanntlich durch die Aufnahme des sogenannten Hörreliefs bzw. der Hörkurve, und zwar in der Weise, dass wir, um einen direkten Vergleich der mit Stimmgabeln verschiedener Schwingungsdauer erhaltenen Resultate zu ermöglichen, die Ergebnisse auf Prozent Schwingungsdauer umrechnen und die so erhaltenen Werte in Kurven- oder in Reliefform registrieren. Es hat sich hierbei gezeigt, dass in der Regel der allgemein gültigen Anschauung entsprechend die reinen Mittelohrerkrankungen sich dadurch auszeichnen, dass die tieferen Töne relativ schlecht, die höheren



Töne relativ gut vernommen werden, so dass wir also eine aufsteigende Kurve erhalten, während ebenfalls der allgemeinen Anschauung entsprechend bei der Cochleardegeneration sich deutlich das umgekehrte Verhalten zeigt, nämlich relativ schlechtes Perzeptionsvermögen für hohe Töne, bei relativ gutem Perzeptionsvermögen für tiefe Töne. Die Labyrinthdegeneration und auch die Labyrinthititen zeigen dagegen in der Regel keine gesetzmässigen Unterschiede in der Perzeption für Töne verschiedener Höhe, so dass also die Hörkurve meist uncharakteristisch ausfällt und annähernd in gleicher Höhe bleibt. Ich habe schon vor Jahren auf diesen Unterschied aufmerksam gemacht (Z. f. O. 50. Bd.) und auch durch weitere Beobachtungen ihn bestätigt gefunden.

Auch die obere und untere Grenze ist kein absolut genaues Kriterium zur Bestimmung der Lokalisation einer Hörstörung. Bei höheren Graden knöcherner Stapesfixation — mag sie durch sekundäre Knochenapposition oder durch primäre otosklerotische Knochenherde bedingt sein — ist in der Regel auch die obere Tongrenze ungewöhnlich stark eingeschränkt, ohne dass wir deswegen zu der Annahme berechtigt wären, dass eine Kombination mit einer Labyrinth- oder Nervenerkrankung vorliegen müsse. Ich habe mich davon an einem meines Erachtens absolut einwandfreien einschlägigen Fall, bei dem nachträglich die anatomische Untersuchung vorgenommen werden konnte, selbst überzeugt. Ja selbst bei einfachen Tuben-Mittelohrkatarrhen stossen wir zuweilen auf überraschende Einengungen der oberen Grenze, die dann durch Luftdouche meist zu beheben sind. Umgekehrt ist bei den Nervenerkrankungen und ganz besonders, wie dies auch schon aus den Ausführungen über die Verwertbarkeit des Hörreliefs hervorgeht, bei der Labyrinthdegeneration zuweilen die untere Grenze im Verhältnis ebenso stark eingeschränkt wie die obere.

Diese Ausführungen zeigen, dass keine einzige von den verschiedenen zur Diagnose verwerteten Prüfungsmethoden als absolut unzweideutig angesehen werden kann. Das richtige Urteil ist erst durch eine richtige Abschätzung der erhaltenen Resultate gegeneinander möglich, wozu eine entsprechende Übung und Erfahrung gehört. Zur Erkennung einiger Erkrankungsprozesse, so z. B. der Labyrintherkrankung, oder auch zur Unterscheidung einzelner verwandter Erkrankungen voneinander, so z. B. des Adhäsivprozesses von der Otosklerose, lassen uns die Hörprüfungsmethoden allein fast völlig im Stich. Es ist daher von ausserordentlich grosser klinischer Bedeutung, dass wir im Laufe der Jahre noch weitere Prüfungsmethoden gefunden haben, die geeignet erscheinen, die Lücke, die die Hörprüfungsmethoden haben bestehen lassen, auszufüllen.



Hierzu kommt in erster Linie in Betracht die Funktionsprüfung des Vestibularteiles. Auf die theoretische Grundlage dieser Prüfung kann hier nicht eingegangen werden [1]). Ich muss mich damit begnügen, hier auseinanderzusetzen, wie wir diese Prüfung zur Differentialdiagnose verwenden können. Wir müssen hierbei unterscheiden zwischen der Feststellung manifester Ausfallsdekompensationserscheinungen und der eigentlichen Funktionsprüfung des Vestibularapparates bei fehlenden manifesten Symptomen. Die ersteren geben sich uns bekanntlich durch typische Gleichgewichtsstörungen, subjektiven Drehschwindel und das Auftreten des ganz charakteristischen vestibularen Nystagmus zu erkennen. Wir sehen sie bei mehr oder weniger akut einsetzenden Labyrinth- bzw. auch Vestibularstammerkrankungen, im Höhestadium des Prozesses. Im weiteren Verlaufe klingen sie langsam ab, da der Ausfall dieses Organs in erheblichem Grade durch vikariierendes Eintreten anderer Sinnesapparate (Vestibularapparat der anderen Seite, Auge, kinästhetischer Sinn etc.) kompensiert wird. Wir finden daher bei abgelaufenen Prozessen als manifestes Symptom meist auch nur Schwerhörigkeit, obwohl zweifellos eine Funktionsbeeinträchtigung des Vestibularapparates zurückgeblieben ist. Diese können wir indessen auch nach beliebig langer Zeit noch durch besondere Funktionsprüfungsmethoden des Vestibularapparates feststellen. Diese Methoden beruhen sämtlich auf demselben Prinzip, nämlich schnell vorübergehende Erregungsdekompensationserscheinungen auszulösen. Zu dieser Erregung bedienen wir uns entweder der Umdrehung, d. h. wir prüfen mit Hilfe des Drehstuhles das Vorhandensein von Drehschwindel und der gleichzeitig mit ihm auftretenden vestibularen Augenzuckungen, bzw. wir stellen das Fehlen dieser Erscheinung fest; oder wir benutzen die sogenannte kalorische Erregung, d. h. wir spritzen den Gehörgang mit unter Körpertemperatur stehendem Wasser aus und stellen auch hierbei wieder das Auftreten bzw. Ausbleiben der typischen Dekompensationserscheinungen fest. Drittens können wir uns auch noch der galvanischen Erregung hierzu bedienen. Von diesen drei Methoden kommt speziell für die vorliegenden Zwecke die kalorische Erregung in Betracht, einerseits, weil wir mit ihr bequem beide Ohren getrennt prüfen können und andererseits, weil wir auch zurzeit am besten mit ihr imstande sind, quantitative Prüfungen anzustellen, also nicht nur Vorhandensein oder gänzlichen Ausfall der Erregbarkeit, sondern auch Herabsetzung derselben festzustellen. Der Brüningsche Otokalorimeter hat sich uns hierzu sehr gut bewährt, so dass ich ihn unter Berücksichtigung einiger selbstver-

[1]) Konf. hierzu Barany u. Wittmaack, Referat. Verhandl. d. Deutsch. Otol. Gesellsch. 1911.



ständlicher Korrekturen bei der Deutung des Resultates, die durch das Verhalten des Trommelfell (Perforation, eingesunkene Narbe oder dgl.) notwendig werden, durchaus für diesen Zweck empfehlen möchte. Am wenigsten kommt die galvanische Prüfung in Betracht, da sie wegen der erforderlichen hohen Stromstärke namentlich bei getrennter Prüfung beider Ohren für den Patienten recht unangenehm ist.

Diese Funktionsprüfung des Vestibularteiles, besonders die Feststellung einer herabgesetzten kalorischen Erregbarkeit, ist meines Erachtens zurzeit unser wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung der Labyrinthdegeneration. Mit Hilfe dieser Prüfung können wir sie sowohl von den Mittelohrerkrankungen, als auch von den isolierten Cochlearerkrankungen trennen. Denn bei diesen beiden Erkrankungsgruppen bleibt der Vestibularapparat unverändert und damit auch normal erregbar.

Es muss indessen hier hervorgehoben werden, dass die Funktionsprüfung des Cochlearteiles nicht mit der des Vestibularteiles auf gleiche Stufe zu stellen ist. Die Funktionsprüfung des Cochlearteiles bezieht sich in der Tat auf die normale Erregbarkeit desselben, während die Funktionsprüfung des Vestibularteiles sich ausschliesslich auf die Auslösbarkeit eines Reflexes bei abnormer Erregung erstreckt. Die normale Funktion des Vestibularteiles spielt sich unter der Schwelle des Bewusstseins ab und ist daher zurzeit überhaupt nicht zu prüfen. Während also völlige Unerregbarkeit des Cochlearteiles identisch ist mit völligem Funktionsausfall, trifft dies ohne weiteres für den Vestibularteil nicht zu. Es ist vielmehr hierbei zu berücksichtigen, dass, nach anatomischen Untersuchungen zu schliessen, am Cochlearteil der Ausfall des Cortischen Organs allein sicherlich noch keineswegs schon Taubheit bedingt, sondern dass vielmehr ein Hören durch direkte Erregung der im Epithelsaum der Membrana basilaris endigenden Nervenfasern auch nach Schwund des Cortischen Organs noch möglich ist. Völlige Taubheit entsteht immer erst durch Ausfall der Nervenfasern bzw. der Ganglionzellen, also in erster Linie bei völliger Stammatrophie nach Stammneuritis bzw. bei der regelmässig sich hieran anschliessenden System-Degeneration. Da für das Krankheitsbild der Labyrinth-Degeneration der Schwund der Sinnesendstellen bei erhaltenem Nervenapparat charakteristisch ist, ist es meines Erachtens durchaus nicht verwunderlich, wenn wir gerade bei dieser Erkrankung relativ (niemals absolut!) gutes Gehör trotz stark herabgesetzter bzw. auch völlig fehlender Erregbarkeit des Vestibularteiles finden. Die letztere ist zweifellos bei unseren jetzigen Prüfungsmethoden an die Existenz



der Sinnesendstelle gebunden und muss bei völliger Atrophie auch völlig zum Wegfall kommen. Deswegen ist aber keineswegs gesagt, dass die normale anatomische Funktion dieses Apparates im reduzierten Masse, ähnlich wie am Cochlearteil, auch ohne Sinnesendstellen allein durch die freien Nervenendigungen noch unterhalten werden kann. Es ist dies nach experimentellen Beobachtungen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, sogar recht wahrscheinlich. Ich betrachte daher die erwähnte Kombination — starke Herabsetzung oder auch Unerregbarkeit des Vestibularteils bei noch erhaltenem, wenn auch reduziertem Gehör — keineswegs als ein besonders auffallendes oder ganz ungewöhnliches Krankheitsbild, sondern halte sie vielmehr geradezu charakteristisch für die absolut reine Form von höhergradiger Labyrinth-Degeneration, ob sekundär nach Labyrinthitis oder genuin entstanden, bleibe dahingestellt. Wenn wir meist bei völliger Unerregbarkeit des Vestibularteils auch absolute Taubheit finden, so erklärt sich dies daraus, dass sich die schweren Grade von Labyrinth-Degeneration recht häufig mit System-Degeneration des Cochlear-Nervenapparates verbinden und umgekehrt. Eine unbedingte Notwendigkeit ist diese Kombination nach dem Wesen der in Betracht kommenden pathologischen Prozesse indessen keineswegs. Wir dürfen aus diesem Kontrast auch nicht auf eine grössere Empfindlichkeit des Vestibularteiles gegenüber dem Cochlearteil schliessen. Diese kommt überhaupt nur für die Erkrankung des nervösen Apparates in Betracht.

Wir müssen uns nun mehr noch nach diagnostischen Methoden umsehen, die uns die Trennung der Mittelohrerkrankungen voneinander ermöglichen. Auch hier kommen wir meines Erachtens wenigstens für eine grosse Zahl von Fällen mit einer bisher in der Otiatrie relativ wenig beachteten Untersuchung, nämlich der Röntgenuntersuchung, einen Schritt weiter. Wir verwerten hierbei das Strukturbild des Warzenfortsatzes zu diagnostischen Zwecken. Eine Aussicht darauf, die Fixation des Stapes bzw. otosklerotische Knochenherde direkt im Röntgenbild zu erkennen, ist wohl kaum vorhanden. Wir müssen daher unsere Schlüsse auf Umwegen ziehen und hierzu können wir das Röntgenbild des Warzenfortsatzes gut benutzen. Meine eingehenden Studien über die normale und pathologische Pneumatisation des Mittelohres haben nämlich gezeigt, dass das Strukturbild des Warzenfortsatzes, besonders das Verhalten der pneumatischen Zellen, die Ausdehnung der Zellen und die Schärfe, mit der sie im Röntgenbilde hervortreten, in ausgesprochenem Masse vom Schleimhautcharakter des Mittelohres abhängig ist. Wir können daher natürlich umgekehrt wiederum aus den verschiedenen uns im Röntgenbild entgegentretenden Pneumati-

sationstypen, die hier nicht ausführlich besprochen werden können, Rückschlüsse auf den Schleimhautcharakter ziehen. Für den vorliegenden Zweck spielt dies insofern eine grosse Rolle, als, wie schon oben hervorgehoben wurde, ganz besonders die schwereren Formen des Tubenmittelohrkatarrhes und ganz besonders die analog der Otosklerose fortschreitenden Verlaufsformen in ausgesprochenem Masse an bestimmte Schleimhautveränderungen, teils atrophischer, teils hyperplastischer Natur gebunden sind. Sie müssen daher so gut wie immer mit erheblicher Beeinträchtigung bzw. mit gänzlichem Fehlen der Pneumatisation und bestimmten Eigentümlichkeiten des Strukturbildes einhergehen. Im Gegensatz hierzu zeigen besonders die reinen typischen, klinisch in Erscheinung tretenden Fälle von Otosklerose, die zu höheren Graden von Schwerhörigkeit führen, einen normalen, ja zuweilen ungewöhnlich zarten Schleimhautaufbau mit weitgehender, zuweilen direkt abnorm ausgedehnter Pneumatisation des Warzenfortsatzes bei zartestem Knochengerüst. Hiervon habe ich mich erst kürzlich wieder bei einem Schwesterpaar überzeugen können, von denen die eine auf Grund erblicher Veranlagung an schwerster Otosklerose litt, während die andere von diesem Leiden verschont geblieben war. Die erstere zeigte eine ganz ungewöhnlich weitgehende Pneumatisation des Warzenfortsatzes mit zartestem Knochenbau, während bei der zweiten sich die Pneumatisation durchaus in normalen Grenzen bewegte und deutlich hinter der ihrer Schwester zurückstand. Wir sind daher auf Grund dieses meist sehr deutlichen Unterschiedes sehr wohl imstande, **den Adhäsivprozess mit Hilfe des Röntgenbildes von der typischen klinischen Otosklerose zu trennen.**

Dem Röntgenbilde des Warzenfortsatzes kommt meines Erachtens ferner eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu, bei der Beurteilung des Ausfalles des Schwabachschen und des Weberschen Versuches. Es kann meines Erachtens kaum einem Zweifel unterliegen, dass häufig ein kompakter Warzenfortsatz den Schall besser leitet als ein pneumatisierter, da nun aber kompakte bzw. annähernd kompakte Warzenfortsätze ohne nachweisbare Hörstörung als Residuen entzündlicher Prozesse aus frühester Kindheit oder auch auf Grund andersartig bedingter Pneumatisationsstörungen gar nicht so selten sind, so bedarf die Beurteilung der Knochenleitungsprüfung stets einer gewissen Kontrolle durch das Röntgenbild. Es ist daher ein annähernd normales Verhalten der Knochenleitung, d. h. eine dem Durchschnitt gesunder Gehörorgane entsprechende Hördauer, keineswegs immer absolut beweisend für die Intaktheit des inneren Ohres, auch wenn es sich nicht um reine Labyrinthdegenerationen handelt, die, wie oben schon erwähnt, ja



überhaupt keine Verkürzung der Knochenleitung aufzuweisen brauchen. Denn eine unter normalen Pneumatisationsbedingungen zweifellos nachweisbare Verkürzung der Knochenleitung kann durch die besseren Überleitungsbedingungen infolge Vorliegens eines kompakten Warzenfortsatzes verdeckt werden; ja, bei Labyrinthdegenerationen können wir sogar eine Verlängerung der Knochenleitung beobachten, wenn der Warzenfortsatz kompakt ist. Hiervon habe ich mich vor kurzem an einem klinisch genau untersuchten und später auch anatomisch nachgeprüften Fall selbst überzeugen können. Auch die Lateralisation des Weberschen Versuches, trotz normalen Hörvermögens beiderseits, erklärt sich ebenfalls allermeist aus einem ungleichen Verhalten der Pneumatisation auf beiden Ohren. Auch bei der Deutung des Ausfalls dieses Versuches muss also ebenso wie bei der Beurteilung des Schwabachschen Versuches das Röntgenbild mit herangezogen werden, wenn man nicht zu Trugschlüssen kommen will.

Schliesslich ist auch das Trommelfellbild für die Diagnose der in Frage kommenden Erkrankungsprozesse nicht ganz gleichgültig. Die Bedeutung des Trommelfellbildes ist zweifellos eine Zeitlang weit überschätzt worden, andererseits wird sie aber auch zurzeit vielfach weit unterschätzt. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass zwischen Pneumatisationszustand und Trommelfellbild gewisse gesetzmässige Beziehungen bestehen. Ich glaube dies auf Grund eines grösseren Materials mit Bestimmtheit festgestellt zu haben. Wenn nun auch im allgemeinen das Röntgenbild etwas zuverlässigere Aufschlüsse zu geben pflegt als das Trommelfellbild, so kann doch andererseits zur Ergänzung und eventuell auch zur Korrektur dieses Resultates das Trommelfellbild mit verwertet werden. Bezüglich eines Punktes ist es sogar zuweilen von ausschlaggebender Bedeutung, nämlich zur Entscheidung der Frage, ob eine vollständige Pneumatisationshemmung durch atrophische oder hyperplastische Veränderungen der Schleimhaut bedingt ist. Das Röntgenbild zeigt uns in jedem Fall nur einen kompakten Warzenfortsatz. Die zuweilen anscheinend vorhandene Vergrösserung des Antrums ist nicht unzweideutig genug, um hierauf eine Differentialdiagnose aufbauen zu können. Die gleichzeitig vorhandenen Veränderungen des Trommelfells dagegen lassen allermeist einen sicheren Rückschluss auf den Schleimhautcharakter zu. Bei stärker hyperplastischer Schleimhautgrundlage finden wir fast stets auch starke Trübungen, während eine vorwiegend oder rein atrophische Schleimhaut in der Regel mit zarten, abnorm dünnen, auffallend stark durchscheinenden, meist mehr oder weniger stark eingesunkenen und auffallend stark beweglichem Trommelfell einherzugehen pflegt. Gerade dieser



Unterschied am Trommelfellbild ermöglicht es uns meist, den Adhäsivprozess, d. h. die auf hyperplastischer Grundlage beruhende progrediente Form des Mittelohrkatarrhs von den rezidivierenden Mittelohrkatarrhen auf rein atrophischer Schleimhautgrundlage zu unterscheiden.

Nach dieser Übersicht über unsere diagnostischen Methoden zur Feststellung der in Betracht kommenden Erkrankungsprozesse würde sich die Diagnose und Differentialdiagnose der einzelnen Erkrankungen halb schematisch für einen Fall bis zu mittelstarker Herabsetzung des Gehörs konstruiert, ungefähr folgendermassen gestalten:

Mittelohrerkrankungen.

1. Residuen.

a) Hörprüfung:

Weber-Versuch:	Rinne-Versuch:	Schwabach-Versuch:	Hörkurve:	Obere Grenze:	Untere Grenze:
nach schlechterem Ohre bezw. erkrankten Ohre lateralisiert.	negativ.	keine Verkürzung ev. Verlängerung der Perzeptionsdauer.	von tiefer zu höherer Tonlage stetig zunehmende Perzeption.	relativ wenig eingeengt.	relativ stark eingeengt.

b) Gleichgewichtsprüfung: Auf vorhandene Ausfallsdekompensationserscheinungen: negativ.

Auf Auslösbarkeit von Erregungsdekompensationserscheinungen qualitativ (rotatorisch): positiv.

Quantitativ (kalorisch): nicht herabgesetzt (eventuell sogar bei grösseren Perforationen und Narben deutlich gesteigert).

c) Röntgenbild: Zeigt fast stets erhebliche Reduktion bis zum vollständigen Fehlen der Pneumatisation. Falls Zellbildung vorhanden, sind diese entweder verschleiert oder zeigen auffallend starke Absetzung gegen kompakten Bezirk als Zeichen narbiger Umwandlung der Schleimhaut.

d) Trommelfellbild: Zeigt deutliche Narbenbildungen bei Trübungen der erhaltenen Trommelfellpartien, meist keine Einziehung, zuweilen Einsenkung des Trommelfells bzw. Anlagerung an Paukenwand.

e) Luftdouche: Meist ohne Einfluss.

2. Mittelohrkatarrh und Adhäsivprozess.

I. Katarrhe bei relativ guter Pneumatisation mit leichteren Schleimhautveränderungen.

a) Hörprüfung:

Weber-Versuch:	Rinne-Versuch:	Schwabach-Versuch:	Hörkurve:	Obere Grenze:	Untere Grenze:
nach dem erkrankten bezw. schlechteren Ohre lateralisiert	negativ (nur bei leichtester Hörstörung ev. positiv)	nicht verkürzt zuweilen verlängert.	von tiefer zu höherer Tonlage deutlich zunehmend	relativ wenig eingeengt (zuweilen auch später)	relativ stark eingeengt.



b) Gleichgewichtsprüfung: Auf vorhandene Ausfallsdekompensationserscheinungen: negativ.

Auf Auslösbarkeit von Erregungsdekompensationserscheinungen:
qualitativ (rotatorisch): positiv.
quantitativ (kalorisch): nicht herabgesetzt.

c) Röntgenbild: Entweder normale bzw. annähernd normale oder weit häufiger leichte bis mittelstark reduzierte Pneumatisation mit Irregularitäten im Zellnetz, meist auch kleinzelligem Pneumatisationscharakter und mehr oder weniger verschleierten Konturen.

d) Trommelfellbild: Entweder normal bzw. annähernd normal oder weit häufiger leicht trüb, typisch retrahiert. Ausserdem häufig typische Transsudatausscheidungen (Farbendifferenz, feuchter Glanz, Transsudatlinie).

e) Luftdouche: Fast stets von sofortiger, wenn auch nur vorübergehender Besserung des Gehörs gefolgt.

II. Katarrhe bei atrophischer Schleimhaut.

a) Hörprüfung: Im ganzen wie bei I., Knochenleitung meist verlängert.

b) Gleichgewichtsprüfung: Im ganzen wie bei I., quantitativ zuweilen eher gesteigerte Erregbarkeit.

c) Röntgenbild: Stärkere Reduktion mit scharfer Absetzung des pneumatisierten gegen den kompakten Bezirk bei meist relativ klaren Konturen, bzw. gänzliches Fehlen der Pneumatisation, häufig mit schwach durchscheinendem vergrössertem Antrum.

d) Trommelfellbild: Meist relativ wenig eingezogen, statt dessen mehr eingesunken, der Paukenwand anliegend. In reinen Fällen sehr zart, deutlich atrophisch, im Sigle sehr leicht beweglich, häufig auffallend klein und ovalförmig erscheinend, zuweilen feuchter Glanz, seltener typische Transsudaterscheinungen. Bei Kombination mit ursprünglich hyperplastischer Schleimhaut neben den besprochenen Zeichen atrophischer Veränderungen, die meist zentral gelegen sind, Trübungen entweder in Form zirkulärer peripherer Randtrübung oder auch mehr wolkiger sehniger Durchsetzung einzelner Partien (konf. **Wittenmaack**, Trommelfellbild und Pneumatisation, **Passows** Beiträge. Bd. IX).

e) Luftdouche: Fast stets von sofortiger, wenn auch vorübergehender Besserung des Gehörs gefolgt.

III. Katarrhe bei exquisit hyperplastischer Schleimhautgrundlage — Adhäsivprozess.

a) Hörprüfung: Im ganzen wie bei I. und II., nur häufig auch auffallend starke Einengung der oberen Grenze wie bei Otosklerose.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei I. und II.

c) Röntgenbild: Meist stärkere Reduktion der Pneumatisation mit deutlich verwaschenen Konturen, Irregularitäten und unscharfer Absetzung des pneumatisierten Bezirks gegen den kompakten oder auch fast noch häufiger vollständiges Fehlen der Pneumatisation.

d) Trommelfell: Vor allem stärker getrübt in irgend einer Form,



häufig vollkommen milchig, meist nicht oder nur wenig retrahiert, zuweilen der Paukenwand angelegt bzw. mit dieser verwachsen.

e) Luftdouche: Meist ohne merklichen Einfluss auf das Gehör.

3. Otosklerose.

a) Hörprüfung: Im ganzen wie bei I. und II., zuweilen Verkürzung der Knochenleitung und bei länger bestehenden Fällen erhebliche Einschränkung auch der oberen Grenze. Infolgedessen tritt zuweilen auch die Differenz im Perzeptionsvermögen für tiefe und höhere Töne nicht mehr so deutlich hervor.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei I. und II.

c) Röntgenbild: Bei typischen Fällen reinster Form gute, ja meist sogar ungewöhnlich ausgedehnte Pneumatisation zuweilen mit kleinzelligem Charakter. Sonst jedenfalls meist nur relativ geringe Reduktion, mit Irregularitäten und meist leicht verschleierten Konturen.

d) Trommelfellbild: Bei typischen Fällen reinster Form absolut normal, sonst jedenfalls nur relativ geringfügige Abweichungen in der Farbe und Neigung, zuweilen Einziehung.

e) Luftdouche: Bleibt ohne merklichen Einfluss auf das Gehör.

Die differentialdiagnostische Trennung der einzelnen Mittelohrerkrankungen voneinander erfolgt demnach in erster Linie auf Grund des Röntgen- bzw. Trommelfellbefundes. Hierzu kommt noch für einzelne Erkrankungen das verschiedenartige Verhalten gegenüber der Luftdouche. Selbstverständlich können Übergänge vorkommen, so vor allem zwischen den verschiedenen Formen des Mittelohrkatarrhs und zwischen Residuen und Adhäsivprozess, da sich die beiden Affektionen ja in der Regel auf durchaus denselben anatomischen Grundlagen entwickeln.

Erkrankungen des inneren Ohres und des Hörnerven.

4. Die Labyrinthitis.

a) Hörprüfung:

Webers Versuch:	Rinne Versuch:	Schwabach Versuch:	Hörkurve:	Obere Grenze:	Untere Grenze:
nach gesunder Seite bezw. leichter erkrankten Seite lateralisiert (Ausnahme möglich, falls einerseits kompakter Warzenfortsatz bei guter Pneumatisation der anderen Seite vorliegt und die hierdurch bedingte Lateralisation nach dieser Seite überwiegt).	positiv (bei hochgradiger Störung negativ). Ausnahme möglich bei Verlängerung der Knochenleitung infolge Pneumatisationshemmung.	sehr geringe oder gar keine Verkürzung der Perzeptionsdauer. Bei gleichzeitiger Pneumatisationshemmung selbst Verlängerung möglich	annähernd gleiche Perzeptionsdauer für Töne verschiedener Höhe	mässig stark eingeengt.	mässig stark eingeengt.



b) Gleichgewichtsprüfung: Im Beginn und Höhepunkt des Prozesses. Prüfung auf vorhandene Ausfallsdekompensationserscheinungen: allermeist deutlich positiv.

Nach Ablauf des Prozesses. Prüfung auf vorhandene Ausfallsdekompensationserscheinungen: negativ.

Prüfung auf Auslösbarkeit von Erregungsdekompensationserscheinungen:
qualitativ (rotatorisch): meist abgeschwächt positiv, zuweilen auch gänzlich negativ bzw. negativ.
quantitativ (kalorisch): deutlich mehr oder weniger stark herabgesetzt.

c) Röntgenbild: Uncharakteristisch. Es können sämtliche Abweichungen in der Pneumatisation vorliegen, die noch innerhalb der Grenzen des „relativ normalen" Verhaltens liegen.

d) Trommelfellbild: Uncharakteristisch. Bei tympanogener Labyrinthitis meist Zeichen akuter entzündlicher Reizung. Sonst können sämtliche Abweichungen vom absolut normalen Trommelfellbild vorliegen, so weit sie innerhalb der Grenzen des „relativ normalen" Verhaltens liegen (konf. Wittmaack, Trommelfell und Pneumatisation. l. c.).

5. Der Hydrops labyrinthi und die Labyrinthdegeneration.

I. Hydrops labyrinthi (mit sekundärer Labyrinthdegeneration siehe bei II.).

a) Hörprüfung: Im ganzen wie bei 4.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei 4., im Beginn und Höhepunkt des Prozesses.

c) Röntgenbild: Wie bei 4., doch häufig stärkere Reduktion mit Verschleierung der Konturen.

d) Trommelfellbild: Wie bei 4., doch meist keine akut entzündlichen Erscheinungen, sondern stärkere Trübung ohne erhebliche Einziehung.

II. Die genuine, langsam progrediente Labyrinthdegeneration.

a) Hörprüfung: Wie bei 5., I. und 4.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei 4. nach Ablauf des Prozesses.

c) Röntgenbild: Wie bei 4.

d) Trommelfellbild: Wie bei 4., nur keine akut entzündlichen Veränderungen.

Der Hydrops labyrinthi ist demnach von der Labyrinthitis im Beginn bzw. Höhestadium des Prozesses, die genuine Labyrinthdegeneration von der sekundären nach Ablauf einer Labyrinthitis einsetzenden Degeneration begreiflicherweise im klinischen Krankheitsbild kaum zu unterscheiden. Wir sind demnach im Höhepunkt des Prozesses stehenden Fällen gegenüber mit offenkundigen Ausfallsdekompensationserscheinungen zur Unterscheidung der Labyrinthitis vom Hydrops labyrinthi in erster Linie auf die Beachtung der begleitenden Umstände angewiesen. Das Vorliegen von Affektionen, die zur Entwickelung einer Labyrinthis zu führen pflegen (akute oder subakute Otitis, Meningitis oder Leukämie und verwandte Erkrankungen) spricht für Labyrinthitis,

das Fehlen dieser Erkrankungen eventuell bei gleichzeitig vorhandenen latenten hyperplastischen Schleimhautveränderungen spricht für Hydrops labyrinthi. Es ist hierbei indessen zu berücksichtigen, dass beide Affektionen ineinander übergehen können. Den Fällen mit herabgesetzter Erregbarkeit gegenüber wird zunächst in der Anamnese festzustellen sein, ob der Prozess mit Ausfallsdekompensationserscheinungen einsetzte oder ohne solche sich langsam progredient entwickelte. Im letzteren Fall kommt eigentlich nur die genuine Labyrinthdegeneration in Betracht — von seltenen Ausnahmen abgesehen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass diese letzte Affektion zweifellos die bei weitem häufigere ist, so dass im Zweifelsfall auch auf Grund einer Wahrscheinlichkeitsrechnung auf sie geschlossen werden kann. Die Labyrinthdegeneration (primäre und sekundäre) bedarf ferner der differentialdiagnostischen Trennung von den Mittelohrerkrankungen, denen sie, wie schon erwähnt, im Hörprüfungsresultat sehr nahe stehen kann. Diese Trennung erfolgt am zuverlässigsten durch die kalorische Reaktion, da eine Herabsetzung der kalorischen Erregbarkeit bei den reinen Mittelohrerkrankungen nicht vorhanden ist.

6. Die isolierte periphere Cochleardegeneration.

a) Hörprüfung:

Webers Versuch:	Rinne-Versuch:	Schwabach-Versuch:	Hörkurve:	Obere Grenze:	Untere Grenze:
nach gesundem bezw. besseren Ohr lateralisiert.	positiv (nur bei hochgradigster Störung negativ).	deutliche Verkürzung der Knochenleitung.	von tiefer zu höherer Tonlage deutlich abnehmende Perzeptionsdauer.	stark eingeengt.	relativ wenig eingeengt.

b) Gleichgewichtsprüfung: Auf vorhandene Ausfallsdekompensationserscheinungen: negativ.

Auf Auslösbarkeit von Erregungsdekompensationserscheinungen:

qualitativ (rotatorisch): positiv.

quantitativ (kalorisch): nicht herabgesetzt.

c) Röntgenbild: Uncharakteristisch wie bei 4. und 5.

d) Trommelfellbild: Uncharakteristisch wie bei 4. und 5.

Hier handelt es sich um ein sowohl durch Hörprüfung als auch durch Gleichgewichtsprüfung scharf gezeichnetes und daher sowohl von Mittelohrerkrankungen (Hörprüfung) als auch von den Labyrintherkrankungen (Gleichgewichtsprüfung) leicht zu trennendes Krankheitsbild.

7. Die Stammneuritis und Systemdegeneration des Nerven.

I. Die isolierte Cochlearstammneuritis bzw. Cochlearsystemdegeneration.

a) Hörprüfung: Im Höhestadium in der Regel wegen allgemeinem Schwächezustand kaum in ihren Einzelheiten ausführbar. Allermeist erhebliche



bzw. sehr starke Herabsetzung des Gehörs. Nach Ablauf des Prozesses wie bei 6.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei 6.

c) Röntgenbild: Uncharakteristisch wie bei 4., 5., 6.

d) Trommelfellbild: Uncharakteristisch wie bei 4., 5., 6.

Der Unterschied zwischen Stammneuritis und peripherer Cochleardegeneration beruht in erster Linie darauf, dass erstere Affektion wohl stets akut einsetzt und im Beginn sehr hohe Grade von Hörstörung verursacht, die häufig bzw. meist späterhin ganz erheblich zurückgehen können, während die periphere Cochleardegeneration ganz vorwiegend nur als langsam gleichmässig progredienter Prozess vorkommt. Die periphere Degeneration ist ungleich viel häufiger als die Stammneuritis und auch die Cochlearsystemdegeneration, die sich entweder einer Stammneuritis anschliesst oder auch zuweilen als progredienter Prozess vorkommt (Tabes). Der Unterschied zwischen diesen beiden Affektionen ist meist nur dadurch gegeben, dass die Systemdegeneration meist einen ungleich höheren Grad von Hörstörung als die periphere Degeneration bis zur annähernden bzw. kompletten Ertaubung bedingt.

II. Die Cochlear-Vestibularneuritis (als Teilerscheinung der Polineuritis cerebralis).

a) Hörprüfung: Wie I. bzw. 6.

b) Gleichgewichtsprüfung: Wie bei 4., im Höhestadium bzw. bei 5. I. (Hydrops labyrinthi).

c) Röntgenbild: Uncharakteristisch wie bei 4., 5., 6.

d) Trommelfellbild: Uncharakteristisch wie bei 4., 5., 6.

Die Unterscheidung von den akut einsetzenden Labyrinthaffektionen erfolgt vor allem auf Grund der allermeist gleichzeitigen Mitbeteiligung anderer Hörnerven (Facialis, Trigeminus usw.), die bei Labyrinthaffektionen nicht vorliegt. Dazu kommt häufig die ganz wesentlich grössere Intensität der Erscheinungen.

Wenn auch zugegeben werden muss, dass noch keineswegs alle diagnostischen und differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zur Erkennung der aufgezählten Erkrankungsprozesse behoben sind, so darf doch andererseits nicht verkannt werden, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle zweifellos die Diagnose auf Grund der zur Verfügung stehenden Methoden richtig gestellt werden kann. Freilich erhöht sich die Schwierigkeit meistens noch dadurch, dass selbstverständlich Kombinationen der verschiedenen Erkrankungen miteinander vorkommen. Doch sind auch diese häufig noch recht gut im klinischen Krankheitsbild zu erkennen. Ich kann davon absehen, hierauf ausführlich einzugehen, da sich die Veränderungen im diagnostischen Prüfungsresultat, das sich hieraus ergibt, ohne weiteres aus der oben gegebenen Darstellung des für die reinen Erkrankungsprozesse charakteristischen Untersuchungsbefundes ableiten lassen. Dass unter Umständen, falls von zwei kombiniert auftretenden Erkrankungsprozessen der eine an Intensität wesentlich hinter dem anderen zu-



rücktritt, dieser auch von ihm vollständig überdeckt werden kann, ist selbstverständlich. Es ist dies klinisch aber auch ziemlich belanglos. Übung, Erfahrung und klinische Begabung gehört auch zu dieser Diagnostik, wie zu jeder anderen feineren Diagnostik auf den verschiedensten Gebieten der Medizin.

Für Fälle mit hochgradigster Schwerhörigkeit bzw. annähernder oder vollständiger Ertaubung gestaltet sich die Diagnostik deswegen häufig schwieriger, weil die diagnostischen Hörprüfungsmethoden zum Teil in Wegfall kommen. Die Prüfung des Rinneschen Versuches ergibt bei diesen Fällen stets einen negativen Ausfall. Hörkurven sind meist überhaupt nicht zuverlässig aufzunehmen. Die Angaben von Gradenigo u. a., dass wir bei Hörnervenerkrankungen ein Verhalten der Kurve finden, wie wir es sonst als charakteristisch für Mittelohrerkrankungen ansehen, beruht wohl in erster Linie auf der Prüfung solcher hochgradiger Hörstörungen. Ich kann aber kaum zugeben, dass die bei solchen Fällen aufgenommene Hörkurve noch diagnostische Bedeutung hat, ebensowenig wie der negative Ausfall des Rinneschen Versuches, weil die absolute Hördauer für Töne verschiedener Höhe viel zu kurz und damit die Fehlerquellen zu gross sind, um so mehr als wir ja wissen, dass die höheren Töne eine ungleich grössere physiologische Energie besitzen als die tieferen. Auch die Hörgrenzenbestimmung verliert unter diesen Umständen an diagnostischer Bedeutung. Andererseits ist diesen Fällen gegenüber zu berücksichtigen, dass die Erfahrung lehrt, dass bei Auslösung hochgradigster Hörstörung allermeist nur zwei bzw. drei Affektionen in Betracht kommen. Nämlich einmal die otosklerotische oder sekundäre bei Adhäsivprozess auftretende knöcherne Stapesfixation und zweitens die Nervenatrophie bzw. vollständige Systemdegeneration. Absolute Ertaubung finden wir sogar allermeist nur bei letztgenannter Affektion. Die beiden ersten sind durch das Röntgen- und Trommelfellbild (siehe oben) gut auseinander zu halten. Die letztere ist meist durch die Knochenleitungsprüfung (Schwabachscher Versuch) von den beiden ersten zu unterscheiden. Liegt ausserdem eine Herabsetzung oder gänzlicher Ausfall der kalorischen Erregbarkeit vor, so handelt es sich entweder um eine gleichzeitige Miterkrankung des Vestibularnerven oder eine gleichzeitige Labyrinthitis bzw. Labyrinthdegeneration. Auf Grund dieser Erwägungen können wir also meist auch bei hochgradigen Schwerhörigkeiten wenigstens mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit noch die richtige Diagnose stellen.



B. Über Typhusschwerhörigkeit.

Es ist eine seit langer Zeit bekannte Tatsache, dass im Verlaufe des Typhus besonders häufig schwere Hörstörungen auftreten. Während die älteren Autoren (Schwarze, Bezold, Hoffmann, Curschmann u. a.), die diese Hörstörung beobachteten, der Ansicht zuneigen, dass es sich vorwiegend um funktionelle, zentral ausgelöste Störungen handelt, hat sich in letzter Zeit mehr und mehr die Ansicht Bahn gebrochen, dass sie auf einer Neuritis des Hörnerven beruhen. In meiner ausführlichen Arbeit über die toxische Akustikusneuritis (Z. f. O. Bd. 46) habe ich ebenfalls schon vor Jahren diese Ansicht vertreten. Sie wird jetzt auch in den meisten Lehrbüchern der Ohrenheilkunde gelehrt. Trotzdem erschien eine Nachprüfung an einem grösseren Material, zu der der Krieg Gelegenheit gab, nicht ganz überflüssig, um so mehr, als, wie im vorhergehenden Teile ausgeführt wurde, die Zergliederung der in Betracht kommenden Erkrankungsprozesse ebenso wie ihre Diagnostik in letzter Zeit in mancher Hinsicht erweitert und verbessert wurde. Ich habe daher nach den im ersten Teile auseinandergesetzten klinischen Gesichtspunkten, die mir während meiner Tätigkeit im Militärgenesungsheim in Sp. entgegentretenden Fälle von Hörstörungen bei Typhus eingehend untersucht. Es kam mir dabei vor allem darauf an, die Frage zu entscheiden, ob es tatsächlich zwanglos gelingt, die unterlaufenden Hörstörungen in eine oder auch mehrere der oben aufgezählten Gruppen von Krankheitsbildern einzureihen, oder ob vielleicht doch die sogenannte Typhusschwerhörigkeit eine Sonderstellung beanspruchen muss.

Unter den Erkrankungsfällen aus unserem Spezialgebiete fanden sich 334 Fälle mit Hörstörungen. Bei 248 Fällen konnte ein direkter Zusammenhang mit dem Typhus nicht festgestellt werden. Es handelte sich bei ihnen allermeist um Hörstörungen, die zweifellos schon vor der Typhuserkrankung bestanden und die sich sämtlich in eins der oben aufgezählten Krankheitsbilder eingliedern liessen. Es überwogen bei diesen Fällen naturgemäss die Mittelohrkatarrhe und der Adhäsivprozess. In einem Teil der Fälle musste zwar die Möglichkeit einer Verschlimmerung der Erkrankung durch den Typhus zugegeben werden. Doch war diese dann auf indirektem Wege durch



Hinzutreten von Katarrhen der oberen Luftwege oder ähnlichen interkurrenten Anstössen bedingt. Sie konnte also nicht als eigentliche Typhusschwerhörigkeit angesehen werden. Es bleiben demnach 86 Fälle, bei denen nach der Vorgeschichte sowohl als auch nach den vorliegenden Unterlagen in Form von früheren Krankengeschichten zweifellos ein direkter Zusammenhang mit der Typhuserkrankung angenommen werden musste und die daher hier noch etwas eingehender besprochen werden sollen.

Ich muss hierbei vorausschicken, dass meine Untersuchungen fast ausschliesslich — von einzelnen wenigen Rezidivfällen abgesehen — an Rekonvaleszenten angestellt wurden, bei denen also durchgehends der Höhepunkt der Erkrankung bereits weit überschritten war. Gleichzeitig eigene Beobachtungen im Höhepunkt der Erkrankung anzustellen, war mir leider nicht vergönnt.

Die überraschendste Erscheinung, die mir bei der Untersuchung der 86 Fälle entgegentrat, war zweifellos die auffallende Geringfügigkeit der noch vorliegenden Hörstörungen. Nur ca. 8—10 Fälle zeigten noch mittelstarke Herabsetzung des Gehörs bis zu „Flüstersprache ad concham“, bei den übrigen 74—76 Fällen lagen nur noch leichte Formen von Hörstörung mit einer Herabsetzung des Gehörs kaum unter $^1/_2$ m für Flüstersprache vor. Hochgradige Hörstörungen habe ich überhaupt nicht mehr zur Untersuchung bekommen. Wenn wir berücksichtigen, dass die Angaben aller derjenigen, die Gelegenheit gehabt haben, Typhusschwerhörigkeiten in grösserer Zahl im Höhestadium der Erkrankung zu beobachten, übereinstimmend dahin lauten, dass die Hörstörungen recht hohe Grade anzunehmen pflegen, so dass eine Verständigung meist nur mit sehr erhobener, eventuell sogar nur mit gebrüllter Stimme möglich ist, und dass auch in einer grossen Reihe meiner Fälle aus der Vorgeschichte bzw. dem Krankenblatt ersichtlich war, dass solche hochgradige Hörstörungen im Höhepunkt der Erkrankung vorgelegen hatten, so müssen wir hieraus den Schluss ziehen, dass zweifellos die Typhusschwerhörigkeit einer weitgehenden Rückbildung fähig ist. Ich muss gestehen, dass mich diese Beobachtung zunächst etwas verwundert hat und dass ich vorübergehend im Zweifel gewesen bin, ob die auch von mir bisher vertretene Ansicht, dass die anatomischen Grundlagen der Typhusschwerhörigkeit in einer Erkrankung des Hörnerven zu suchen sind, auf Grund dieser Beobachtung aufrecht erhalten werden kann, oder ob doch die Ansicht der älteren Autoren, dass wir es mit einer rein funktionellen, zentralen, in direktem Zusammenhang mit dem schweren Allgemeinzustand stehenden Störung



zu tun haben, zutrifft. Ich bin indessen doch bei der bisher vertretenen Auffassung geblieben, und zwar aus folgenden Gründen: Zunächst sprechen allgemeine Erwägungen, auf die mich Herr Professor S t e r z hinwies, gegen die Annahme, dass die Hörstörung gewissermassen nur als Begleiterscheinung der allgemeinen schweren zerebralen Veränderungen aufzufassen sei. Das Einsetzen und der Anstieg der Hörstörung erfolgt nämlich keineswegs korrespondierend mit den allgemeinen zerebralen Störungen. Es ist aber kaum zu verstehen, warum sich gerade ein Bezirk des Grosshirns so abweichend von den übrigen verhalten sollte. Dazu kommt ferner, dass die genaue Hörprüfung bei fast allen diesen Fällen, auch wenn das Hörvermögen wieder sich auf 2—3 m für Flüstersprache und mehr gehoben hatte, dennoch e i n deutliches Zeichen einer Alteration des Hörnerven zeigte, nämlich eine deutliche Einschränkung der oberen Hörgrenze bei normaler unterer. Immerhin ist die Tatsache, dass das Hörvermögen bei diesen Fällen spontan meist in so ausserordentlich hohem Grade wiederkehrt, höchst bemerkenswert, da sie uns Anhaltspunkte für die Beurteilung und die Bestimmung der Lokalisation des Prozesses gibt. Gerade diese Beobachtung hat ganz wesentlich dazu beigetragen, dass ich jetzt das Krankheitsbild der Stammneuritis weit schärfer von dem der peripheren Cochleardegeneration abtrenne, als dies in meinen früheren Mitteilungen der Fall gewesen ist. Sie hat mich über den bereits hervorgehobenen, ganz wesentlichen Unterschied im Verhalten dieser beiden Erkrankungsprozesse bezüglich der Regenerationsmöglichkeit aufgeklärt. Bei der peripheren Degeneration ist die Miterkrankung der Ganglionzellen ganz zweifellos eine unvermeidliche und gesetzmässige Begleiterscheinung des Erkrankungsprozesses. Es ist daher von vornherein auf Grund allgemein neurologischer Erwägung eine nennenswerte Regeneration des peripheren Neurons so gut wie ausgeschlossen, da das nutritive Zentrum mitgelitten hat. In der Tat lehrt uns ja auch die tägliche Erfahrung, dass eine wesentliche Besserung bei allen diesen relativ häufig vorkommenden Erkrankungsprozessen kaum zu erreichen ist. Bei der Stammneuritis liegen die Verhältnisse doch durchaus anders, wenn, wie dies offenbar der Fall ist, der Prozess zunächst nur im Nervenstamm sich abspielt, also das periphere Neuron zunächst nicht mit befallen ist. Ich bin zwar früher im Hinblick auf den in der Zeitschrift für Ohrenheilkunde Bd. 56 veröffentlichten Fall von toxischer Neuritis acustica der Meinung gewesen, dass die Mitbeteiligung der Ganglionlager im R o s e n t h a l schen Kanal auch unbedingt zum Krankheitsbild der Neuritis acustica gehörte, glaube aber jetzt, wie ich dies oben bei der Besprechung der Stamm-



neuritis bereits hervorgehoben, und zwar vor allem auf Grund der eben erwähnten klinischen Beobachtung, dass dieses keineswegs immer der Fall zu sein braucht, sondern vielmehr die Miterkrankung des peripheren Neurons eine zwar mehr oder weniger häufig vorkommende sekundäre Begleiterscheinung ist, bedingt durch Fortschreiten des Prozesses nach der Peripherie oder auch nach Art der sekundären Degeneration des peripheren Neurons nach Stammdurchquetschung, die aber keineswegs immer einzutreten braucht, und falls dieses geschieht, immer erst einige Zeit nach Beginn der Stammerkrankung einsetzt.

Solange also das periphere Neuron und vor allem die einer Regeneration kaum fähigen Ganglionzellen und Sinneszellen nicht gelitten haben, ist selbstverständlich die Wiederkehr der Funktion nach einer Erkrankung des Nervenstammes auf Grund allgemein neurologischer Erfahrungen nicht im geringsten verwunderlich. Dazu kommt, dass die anatomischen Befunde darauf hindeuten, dass in ausgedehntem Masse interstitielle, und zwar besonders exsudative Vorgänge bei der Schädigung des Nervenstammes im Spiele sind, die gerade den Cochlearast deswegen besonders beeinflussen, weil infolge besonderer anatomischer Eigentümlichkeiten seine Nervenfaser weit leichter einer Druckschädigung ausgesetzt sein müssen, als dieses bei dem Schwesternerv, dem Vestibularis, der Fall ist. Ich habe auf diese anatomischen Eigentümlichkeiten, die sich mir schon bei meiner früheren Untersuchung und erst kürzlich wieder bei einem Fall von typischer Typhusschwerhörigkeit, der im Höhepunkt der Erkrankung zur Sektion kam, zu erkennen gaben, bereits in der oben zitierten Arbeit (A. f. O. 99. Bd.) ausführlich hingewiesen. Besonders der in dieser Arbeit ausführlich mitgeteilte anatomische Befund im Nerven bei Typhusschwerhörigkeit im Höhepunkt des Prozesses lässt meines Erachtens kaum einen Zweifel darüber zu, dass wir es in der Tat in erster Linie mit einer Nervenstammneuritis zu tun haben. Er steht daher in vollem Einklang mit den soeben auseinandergesetzten klinischen Erwägungen, die ganz unabhängig von diesem Befund bereits zu einer Zeit angestellt wurden, als mir das Resultat dieser anatomischen Untersuchung noch nicht vorlag.

Der zur Zeit der Untersuchung meiner Kranken vorliegende Befund stellt demnach schon allermeist wenigstens annähernd das Endstadium dieses Prozesses dar. Auch die hierbei in Betracht kommenden drei Möglichkeiten habe ich bereits oben schon erwähnt. Den einen anscheinend bei überlebenden Fällen bei weitem am häufigsten vorkommenden Ausgang: die Wiederkehr normaler



Verhältnisse, habe ich eben schon besprochen. Ich erwähnte auch schon, dass klinisch deutliche Zeichen einer abgeklungenen Nervenaffektion auch bei diesen Fällen meist in Form einer mässigen Einschränkung der oberen Hörgrenze noch nachweisbar sind.

Die zweite Möglichkeit des Ausklingens dieses Krankheitsprozesses zeigen unter den mir entgegengetretenen Krankheitsfällen die Fälle mit mittelstarker Hörstörung. Das bei diesen Fällen vorliegende Untersuchungsresultat gleicht durchaus dem bei peripherer Cochleardegeneration vorhandenen. Ich glaube daher auch annehmen zu müssen, dass die anatomische Untersuchung dieser Fälle den Befund einer peripheren Cochleardegeneration zeigen würde. Hierfür spricht vor allem die Tatsache, dass ich bei einem, diesen Fällen durchaus analogen, längst abgelaufenen Fall, den ich schon vor Jahren untersucht und auch veröffentlicht habe, die anatomischen Zeichen einer peripheren Cochleardegeneration fand (Z. f. O. Bd. 53). Es steht indessen dieser Befund, wie ich dies in der wiederholt erwähnten anatomischen Arbeit (A. f. O. 99. Bd.) ausführlich auseinandergesetzt habe, keineswegs im Widerspruch mit dem erwähnten anatomischen Befund, der auf der Höhe des Erkrankungsprozesses untersucht wurde und der oben vertretenen Auffassung von der primären Lokalisation des Prozesses im Nervenstamm und dem ganzen Wesen des Erkrankungsprozesses. Falls nämlich im Verlaufe dieser Erkrankung ein Teil der Nervenfasern und vor allem der Ganglionzellen des peripheren Neurons infolge Fortschreitens der Erkrankung oder durch sekundäre degenerative Miterkrankung zugrunde gingen, kommt aus den erwähnten Gründen für diese eine Regeneration auch dann nicht mehr in Frage, wenn der Nervenstamm sich doch noch wieder annähernd erholt. Dazu kommt, dass eine leichtere Atrophie im Nervenstamm recht schwer mit Sicherheit nachzuweisen ist, während sie im peripheren Neuron deswegen meist besser zu erkennen ist, weil die Lichtung im Ganglionzellenlager in der Regel deutlicher ins Auge springt als die der Nervenfasern. Es kann demnach nicht verwundern, dass bei diesen Fällen auch das für periphere Cochleardegeneration charakteristische Untersuchungsresultat vorliegt, das ich oben bereits geschildert habe.

Als Beispiel hierfür kann der folgende Fall dienen.

K. Friedrich: Hat schweren Typhus durchgemacht, längere Zeit bewusstlos gelegen, 4 Wochen hoch gefiebert. Im Höhestadium trat starke Schwerhörigkeit auf, die zurzeit — $3^1/_2$ Monate nach Beginn des Typhus — noch anhält. Früher nie ohrenleidend.



1. Hörprüfung:

Flüstersprache	phon. Sprache	Weber	Rinne	Schwabach	Hörkurve	obere Grenze	untere Grenze
Rechts ½ m	Zimmerlänge über 8,0 m	↑	Sehr deutlich +	Deutlich verkürzt. C 128. 30″ (gegen 60″ normal) = 50 %	Deutlich absteigend. C 128 = 100″ (gegen 120″ normal) = 80 % c^{IV} = 50″ (gegen 100″ normal) = 50 %	Stark eingeengt. Galton: 7,0 = ca. 9000 v. d. (gegen ca. 24 000 normal).	Sehr gering eingeengt. G″ = 24 v. d. (gegen C^{II} = 16 v. d. normal).
20—30 cm Links	Zimmerlänge über 8,0 m		sehr deutlich +	deutlich verkürzt. C 128. 25″—30″ (gegen 60″ normal) = 45—50 %	deutlich absteigend. C 128 = 75—80″ (gegen 120″ normal) ± 65 % c^{IV} = 30″ (gegen 100″ normal) ± 30 %.	stark eingeengt. Galton: 8,0 = ca. 8000 v. d. (gegen ca. 24 000 normal).	gering eingeengt. D^{I} = 36 v. d. (gegen C^{II} = 16 v. d. normal).

2. Gleichgewichtsprüfung:

a) Ausfallsdekompensationserscheinungen: Fehlen völlig.

b) Erregungsdekompensationserscheinungen: Rotatorisch: gut auslösbar. Kalorisch: quantitativ keine herabgesetzte, sondern deutlich gesteigerte Erregbarkeit. Rechts bei 45—50, links bei 40 ccm 27° Wassers sehr deutlich langanhaltende Reaktion (gegen 70 ccm normaliter).

3. Röntgenbild: Rechts annähernd normale mittelstark ausgedehnte Pneumatisation. Links ähnlicher Befund.

4. Trommelfellbild: Beiderseits gleichmässig; ovalförmig, aber nicht kleiner erscheinend, ohne wesentliche Anomalien.

Dieses Resultat steht, wie schon erwähnt, in einem gewissen Widerspruch mit dem Ergebnis anderer Untersucher. Auch Rhese (Med. Klin. 1915, Nr. 45), der ebenfalls der Meinung ist, dass die Typhusschwerhörigkeit in erster Linie auf eine Neuritis des Nerven zurückzuführen ist, gibt als Hörprüfungsbefund eine auffallend starke Herabsetzung des Hörvermögens für tiefe Töne an. Es ist indessen zu bedenken, dass Rhese wohl vorwiegend schwere Fälle im Höhepunkt untersuchte, während meine Untersuchungen sich auf mehr oder weniger weit abgeklungene Fälle mit nur noch mittelschweren



Hörstörungen beziehen. Es liegt also nur ein scheinbarer Widerspruch vor. Denn an sich glaube ich durchaus, dass die Beobachtungen zutreffen, nur habe ich aus den oben bereits auseinandergesetzten Gründen (S. 36) und auch mit Rücksicht auf das Verhalten der mittelschweren Fälle gewisse Bedenken bei diesen Fällen mit hochgradigen Hörstörungen dem Hörprüfungsresultat, soweit es sich auf Grenzbestimmung und Hörkurve bezieht, eine diagnostische Bedeutung beizumessen, weil meines Erachtens von einem gewissen Grade von Schwerhörigkeit an die Unterschiede im Verhalten der Perzeptionsdauer für Töne verschiedener Höhe durch die ausserordentlich viel stärkere physiologische Energie der hohen Töne überdeckt bzw. sogar ins Gegenteil verwandelt werden können. Bei einer nicht zu starken Einschränkung des Gehörs zeigt sich nach meinen Untersuchungen der Unterschied im Verhalten des Perzeptionsvermögens für Töne verschiedener Höhe ganz zweifellos in der allgemein als charakteristisch für Nervenerkrankungen angesehenen Weise.

Die Unterschiede in der Perzeption für hohe und tiefe Töne erreichten sogar in einzelnen Fällen ganz auffallend und ungewöhnlich hohe Grade. Ich führe als Beispiel hier folgenden Fall an:

M. Carl: Schwerer Typhus. Seitdem schwerhörig auf beiden Ohren. Vorher nie ohrenleidend.

1. Hörprüfung:

	Flüstersprache	phon. Sprache	Weber	Rinne	Schwabach	Hörkurve	obere Grenze	untere Grenze
Rechts	20—30 cm	Zimmerlänge (8,0 m)	↑	Sehr deutlich +	Erheblich verkürzt	Sehr deutlich absteigend	Sehr stark eingeengt. Galton 7,0 = ca. 9000 v. d. (gegen ca. 24000 normal)	Sehr wenig eingeengt. GII = 24 v. d. (gegen CII = 16 v. d. normal).
Links	ad condam	Zimmerlänge (8,0 m)		sehr deutlich +	erheblich verkürzt	sehr deutlich absteigend	ganz enorm eingeengt. Erst von cIV der Edelmannschen Pfeife an. Es sind somit ausgefallen alle Töne von 2000 v. d. aufwärts!	wenig eingeengt. DI = 36 v. d. (gegen CII = 16 v. d. normal).

2. Gleichgewichtsprüfung:
a) Auf Ausfallsdekompensationserscheinungen: Durchaus negativ.
b) Auf Erregungsdekompensationserscheinungen:
Rotatorisch: Gut auslösbar.
Kalorisch quantitativ: Rechts: normale Erregbarkeit (70 ccm 27⁰ Wasser). Links: leicht gesteigerte Erregbarkeit (50 ccm 27⁰ Wasser).

3. Röntgenbild: Rechts: leichte Reduktion der Pneumatisation mit kleinzelligem Charakter und verwaschenen Konturen. Links: ähnlicher Befund, etwas ausgesprochener.

4. Trommelfell: Rechts: kreisförmig, spiegelnd, ohne wesentliche Abnormitäten. Links: wie rechts, nur leicht retrahiert.

Man kann sich solchen Fällen gegenüber doch nicht des Eindruckes erwehren, dass hier zweifellos dem Unterschied im Prüfungsresultat entsprechend auch Unterschiede in der Intensität des anatomischen Prozesses vorliegen müssen. Entsprechend der Helmholtzschen Theorie dürften wir also wohl annehmen, dass in dem zitierten Fall die untere Schneckenwindung sowohl am Nerven als auch am Cortischen Organ ungleich stärkere degenerative Veränderungen aufweisen muss als die mittlere bzw. obere.

Die dritte in Betracht kommende Ausgangsmöglichkeit, nämlich den Übergang in eine mehr oder weniger vollständige Systemdegeneration, habe ich, wie schon erwähnt, bei meinen Fällen überhaupt nicht zu beobachten Gelegenheit gehabt. Zu dieser Annahme sind wir meines Erachtens immer erst dann berechtigt, wenn hochgradige Hörstörungen bzw. völlige Ertaubung zurückbleibt, was unter meinen Fällen kein einziges Mal zutraf. Da die Zahl der von mir untersuchten Fällen immerhin keine ganz geringe ist, dürfen wir hieraus wohl den Schluss ziehen, dass dieser Ausgang nur relativ selten vorkommt.

Ich muss ausserdem noch hervorheben, dass mir auch kein Fall unterlaufen ist, bei dem auf Grund des Untersuchungsresultates, speziell auch im Vestibularis, mir die Annahme gerechtfertigt erschienen wäre, eine abgelaufene Labyrinthitis anzunehmen. Die Erregbarkeit des Vestibularapparates war durchgehends völlig normal, relativ häufig sogar, wie auch in dem oben als Beispiel angeführten Fall deutlich gesteigert. Ich glaube, dass dieser Steigerung der Erregbarkeit keine besondere Bedeutung beizumessen ist, sondern dass sie vielmehr als Begleiterscheinung der allgemeinen Beeinträchtigung des Nervensystems und der häufig hiermit verbundenen allgemein gesteigerten Reflexbarkeit aufzufassen ist. Manasse hat, wie oben schon erwähnt wurde, einen anatomischen Befund von Laby-



rinthitis nach Typhus beschrieben, und kann es demnach kaum einem Zweifel unterliegen, dass auch diese Komplikation im Verlaufe des Typhus vorkommen kann. Auch Rhese erwähnt das Auftreten dieses Erkrankungsprozesses. Immerhin glaube ich doch auf Grund meiner Beobachtungen zu dem Schluss berechtigt zu sein, dass diese Komplikation an Häufigkeit weit hinter der Stammneuritis zurücktritt bzw. sich vorwiegend nur bei Erkrankungsfällen entwickelt, die späterhin noch letal enden.

Wir müssen daher also doch wohl daran festhalten, dass die bei Typhus auftretende Schwerhörigkeit auf einer Stammneuritis des Cochlearnerven beruht. Die Typhusschwerhörigkeit ist also keineswegs eine absolut spezifische nur bei Typhusinfektionen vorkommende Erkrankung, da der ihr zugrunde liegende Erkrankungsprozess auch im Verlaufe anderer schwerer Infektionskrankheiten auftreten kann. Immerhin zeichnet sich der Typhus durch das auffallend häufige Vorkommen dieser Komplikation vor den übrigen Infektionskrankheiten aus.

Aus einem k. und k. bakteriologischen Feld-Laboratorium der IV. Armee.

Zur Epidemiologie des Typhus abdominalis[1]).

Von
Dr. Hermann K. Barrenscheen,
k. k. Oberarzt
und
Dr. Georg Kyrle,
k. k. Med.-Offizial.

Mit 3 Abbildungen im Text.

Bei keiner anderen Infektionskrankheit haben sich die Anschauungen über den Modus der Infektion im Laufe der letzten Jahrzehnte so gründlich geändert wie beim Typhus abdominalis. Wenn wir von der Pettenkoferschen Bodentheorie, welche in der vorbakteriologischen Ära fast alleinherrschend war, absehen, so kommen für die letzte Zeit hauptsächlich zwei Anschauungen in Frage: die Trinkwasserinfektion und die Infektion von Mensch zu Mensch: Kontaktinfektion. Unter dem Eindruck der glänzenden Erfolge, welche eine Sanierung der Trinkwasserverhältnisse in unseren Städten zur Folge hatte, war man nur allzu leicht geneigt, der Kontaktinfektion beim Zustandekommen von Epidemien eine untergeordnete Bedeutung zuzuschreiben. Die Entdeckung von Bazillenträgern, welche entweder nach Überstehen eines Typhus oder ohne je krank gewesen zu sein, Typhuskeime dauernd oder periodisch ausscheiden, hat die Bedeutung der Kontaktinfektion wieder in den Vordergrund gedrängt, freilich mehr für die sporadisch auftretenden Fälle oder für kleinere Epidemien (Milchinfektionen etc.). Ein Beispiel für eine durch Bazillenträger hervorgerufene Epidemie grösseren Umfanges glauben wir in dem folgenden Beitrag liefern zu können.

[1]) Die Arbeit war bereits anfangs März abgeschlossen, doch verzögerte sich ihr Erscheinen durch die Erkrankung des einen von uns.



I.

Anlässlich der Assanierung eines wolhynischen Dorfes im Sumpfgebiete der Poljesje, in welchem eine Typhusepidemie ausgebrochen war, konnten wir eine Reihe von Erhebungen anstellen, welche dadurch an Interesse gewinnen, dass sie an einer Bevölkerung gemacht wurden, welche sozial in vollkommen gleichen Verhältnissen lebt, bei der Ernährung, Lebensweise und Wohnung so gleichförmig sind, dass man ähnlich homogene Bedingungen sonst nur im Experiment haben könnte. Über die Vorgeschichte der Epidemie konnten wir folgendes erheben.

Typhus ist in dieser Gegend endemisch und nach den Mitteilungen einheimischer Ärzte treten sporadische Fälle alljährlich, vorwiegend im Spätherbst und Vorfrühling, auf. Dies hängt wohl damit zusammen, dass die Bevölkerung in der wärmeren Jahreszeit grösstenteils im Freien lebt. Mit dem Eintritt der kälteren Jahreszeit spielt sich das ganze Leben der Familien in den engen Wohnküchen der Häuser ab und die an und für sich ungünstigen hygienischen Verhältnisse verschlechtern sich rasch [1]). Im Spätherbst 1912 trat in mehreren benachbarten Orten des genannten Dorfes eine ausgebreitete Typhusepidemie auf, so dass viele Familien diese Orte verliessen und vorübergehend in seuchenfreie Dörfer übersiedelten. Auch unser in Rede stehendes Dorf wurde bei einer Gesamtbevölkerung von 550 Einwohnern von über 100 solcher Flüchtlinge aufgesucht. Kurze Zeit darauf, Mitte Dezember 1912, brach auch hier die Seuche aus, wie die Einwohner selbst meinten, von den Flüchtlingen eingeschleppt. Soweit sich erheben liess, war die Krankheit damals in 22 Häusern aufgetreten. Die Zahl der Erkrankungen betrug 54, davon 36 Erwachsene und 18 Kinder. Die Mortalität betrug acht Fälle = rund 15%, unter den Erwachsenen 7 = 20%, bei den Kindern 1 Todesfall = rund 5% (s. Abb. Nr. 3). Die von der russischen Regierung zur Bekämpfung der Seuche entsandten Ärzte scheinen der Meinung gewesen zu sein, dass es sich um eine Trinkwasserinfektion handle. Denn im nächsten Jahre wurden in dem Orte auf Staatskosten vier Zementbrunnen errichtet.

Bei der Bekämpfung der anfangs Oktober 1915 ausgebrochenen Epidemie handelte es sich, um die entsprechend wirksamen Assanierungsmassnahmen zu treffen, vorerst um die Entscheidung, ob eine Trinkwasser- oder Kontaktinfektion vorliege. Als wir Ende November unsere Aufgabe übernahmen, waren bereits über 70 Erkrankungen gemeldet, eine Zahl, die sich im Laufe der nächsten

[1]) Vgl. die analogen Verhältnisse bei dem Fleckfieber.



Wochen, während welcher eine tägliche ärztliche Visitierung der Bevölkerung durchgeführt wurde, bis auf 108 Fälle erhöhte. Von den Erkrankten waren 36 Erwachsene, 72 Kinder (vgl. Abb. 3).

Bei der grossen Ausdehnung, welche die Epidemie in relativ kurzer Zeit gewonnen hatte, war eine Trinkwasserinfektion zunächst naheliegend. Auch die chemische Untersuchung der Brunnen schien diese Annahme zu rechtfertigen (reichlich Ammoniak, Nitrite und Nitrate, viel Chlor), obwohl die bakteriologische Wasseruntersuchung weder pathogene noch andere Keime, welche auf eine direkte Verunreinigung der Brunnen mit tierischen oder menschlichen Exkrementen deuteten, nachweisen konnte.

Die ersten Krankheitsfälle, zwei Kinder, waren in dem auf Abb. 1 kenntlich gemachten Hause aufgetreten. Dort wohnten zur Zeit 13 Personen eng zusammengedrängt. Kurze Zeit darauf traten in den Nachbarhäusern bei Kindern und später bei Erwachsenen einzelne Fälle auf. Eine Einschleppung aus den umliegenden Dörfern oder durch Truppen war unwahrscheinlich. Eher konnte man nach Art und Umsichgreifen der Infektion daran denken, dass eine Verschleppung durch gesunde Bazillenträger, eventuell ambulante Typhen, die Ausbreitung begünstigt hatte. Dieser Verdacht wurde unterstützt durch die Erhebung, dass die Mutter der ersterkrankten Kinder vor zwei Jahren Typhus überstanden hatte und erreichte für uns Gewissheit, als die bakteriologische Untersuchung massenhaft Typhusbazillen im Stuhl dieser Frau aufdeckte. Die daraufhin durchgeführte systematische Untersuchung der gesamten Zivilbevölkerung — ausgenommen die Kinder unter 5 Jahren — auf Bazillenträger förderte weitere 9 gesunde Bazillenträger zutage. Damit schien uns der Weg der Infektion geklärt. Durch die nicht unbeträchtlichen Einquartierungen waren die ohnehin schon kinderreichen Familien auf einen kleinen Raum zusammengedrängt worden. Die grosse Unsauberkeit der Bevölkerung —, Seife z. B. gehört in diesen Gebieten noch zu den unbekannten Kulturerrungenschaften, Aborte oder Latrinen existieren nicht — öffnete einer Kontaktinfektion durch Bazillenträger Tür und Tor. Dazu kam, dass anfangs meist Kinder erkrankten, welche schlecht gewartet und gepflegt nun die Erkrankung im eigenen Hause oder bei den Nachbarskindern verschleppten. Die Besuche der Leute untereinander, die grosse Zahl ambulanter Typhen trugen das ihrige dazu bei, die Seuche auch weit von dem ersten Herd hin zu verbreiten. Dass wir mit dieser Annahme nicht fehl gehen, dafür spricht auch die Gruppierung der verseuchten Häuser, die sich gleichsam um die von Bazillenträgern bewohnten Häuser kristallisieren (s. Abb. 1). Der Zusammendrängung der



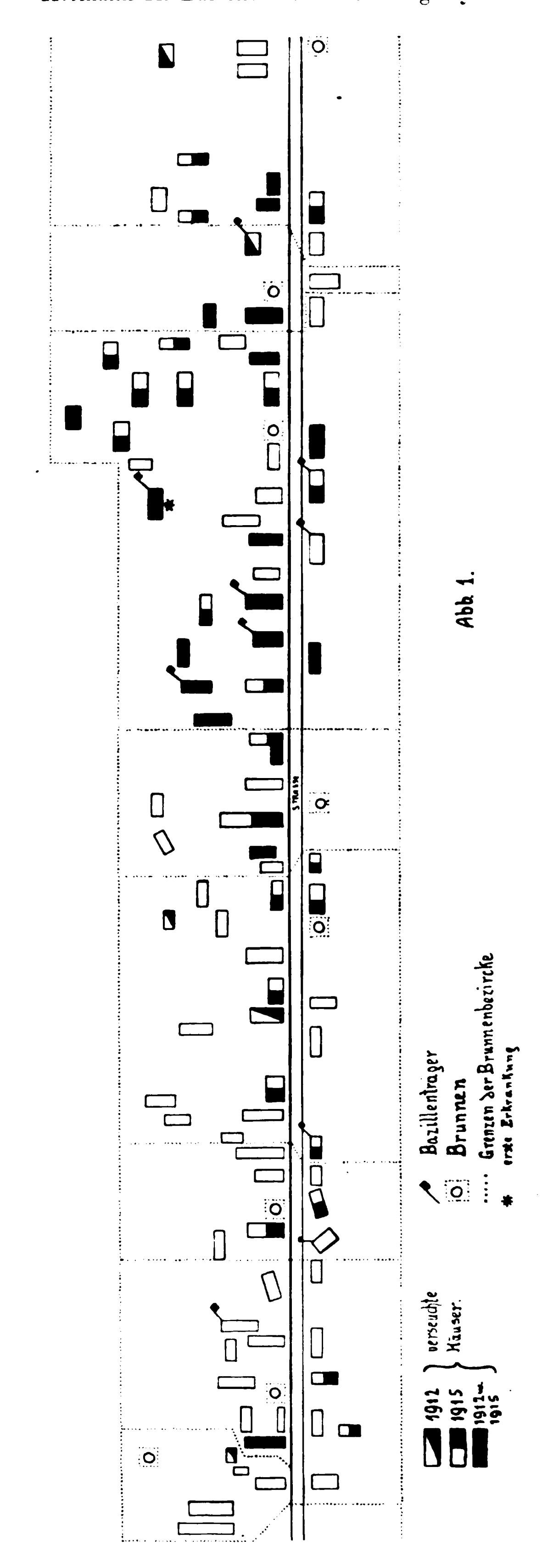

Strasse
1912
1915
1912–1915
verseuchte Häuser.
Bazillenträger
Brunnen
Grenzen der Brunnenbezirke
erste Erkrankung

Abb. 1.

Bevölkerung glauben wir die Hauptschuld an der grossen Ausbreitung geben zu müssen. Unterernährung dürfte kaum eine Rolle spielen, da bei der Bevölkerung an Nahrungsmitteln kein Mangel war. Auch zeigte sich, dass in den von der Seuche verschont gebliebenen Häusern vorwiegend kleinere, kinderarme Familien wohnten. Gegen diese Tatsachen verliert die Annahme einer Trinkwasserinfektion an Wahrscheinlichkeit. In Abb. 1 ist die Abgrenzung der einzelnen Brunnenbezirke [1]) eingetragen und es zeigt sich, dass Erkrankungen in fast allen Brunnenbezirken auftraten. Da die Benutzung der einzelnen Brunnen nach primitiven Rechtsbegriffen streng geregelt ist, kommt eine Infektion des Brunnens durch eine fremde Häusergruppe kaum in Betracht. Auch bei den Truppen, welche das gleiche Wasser benutzten, trat keine Erkrankung auf. Dagegen zeigt ein Blick auf Abb. 1, wie schon oben bemerkt, dass sich die Erkrankungen um zwei Zentren von Bazillenträgerhäusern gruppieren, eines im Ostteil des Ortes, dort die Mehrzahl der Bazillenträger und auch der Erkrankungen, eines im Westteil, dort weniger Erkrankungen, da dieser, abseits der militärisch wichtigen Verbindungsstrasse gelegene Teil zu Einquartierungen weniger herangezogen wurde.

II.

Unter den Bazillenträgern waren 5 Frauen und 5 Männer; ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, wie es sonst häufig beobachtet wird, liess sich somit nicht nachweisen. Die Jüngsten der Bazillenträger waren über 30 Jahre alt, der Älteste ein Mann von 75 Jahren. Von diesen Bazillenträgern hatten vier vor zwei Jahren Typhus überstanden, wären somit als Typhusausscheider nach Fornet aufzufassen. Bei den restlichen sechs Leuten liess sich anamnestisch kein Anhaltspunkt für das Überstehen der Erkrankung erheben, sie wären demnach als Typhusträger zu bezeichnen. Immerhin möchten wir in unserem Falle mit Rücksicht auf den leichten klinischen Verlauf der von uns beobachteten Fälle wenig Gewicht auf diese Unterscheidung legen.

Über die Epidemie selbst geben die Abbildungen 2 und 3 Aufschluss. Besondere Beachtung verdient Kurve 2, in welcher die Erkrankungen nach Alter und Geschlecht gesondert dargestellt sind. Wir sehen hier ein Überwiegen der Erkrankungsfälle im Kindesalter,

---

[1]) Die Brunnen werden von einer Anzahl Hauseigentümer gemeinschaftlich hergestellt und instand gehalten, und nur diese haben das Benutzungsrecht. Die Grösse des Brunnenbezirkes hängt auch von der Ergiebigkeit des Brunnens ab.



speziell bei den männlichen Individuen, während die Zahl der erkrankten Erwachsenen rasch abnimmt. Das hat seine Erklärung zum grössten Teil wohl darin, dass die Mehrzahl der Erwachsenen Typhus

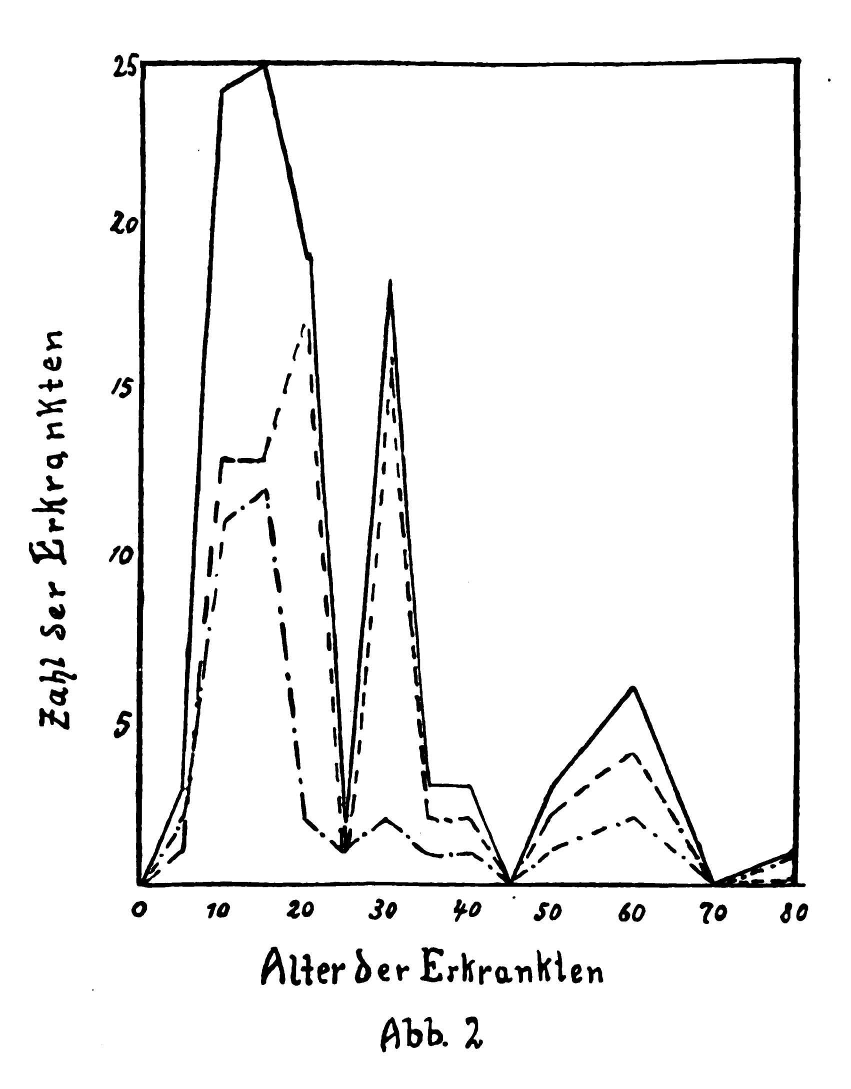


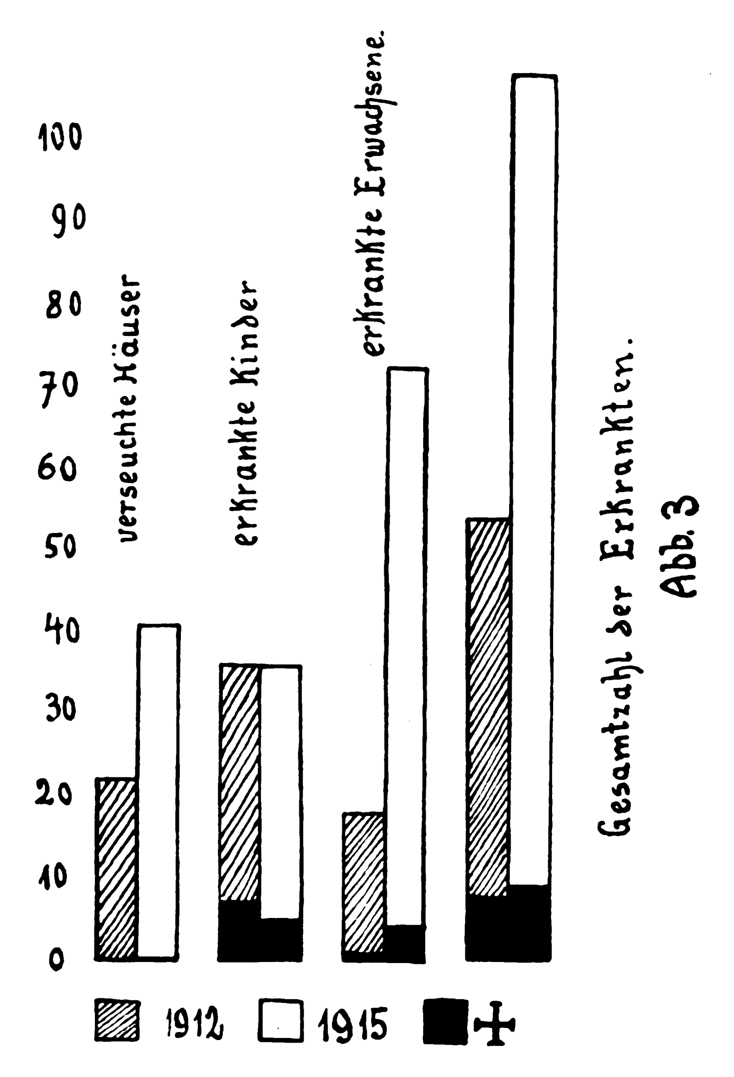
Abb. 2

bereits durchgemacht hatte, somit gegen die Erkrankung immun war. Als Analogie könnte man hier die Durchmaserung einer Bevölkerung anführen. Vergleiche dazu auch Abb. 3, auf welcher die Erkran-



kungen 1912 mitverzeichnet sind. Hier herrschte gerade das umgekehrte Verhältnis wie bei der von uns beobachteten Epidemie.

Was die Beteiligung der einzelnen Geschlechter betrifft, zeigt die Kurve 2 folgendes sehr schön: Bei den Männern ein Ansteigen der Krankheitsfälle bis zum 15. Lebensjahre mit dem Maximum der



Kurve im Pubertätsalter, dann ein rasches Absinken und nun hält sich die Kurve mit geringen Schwankungen auf der gleichen Höhe. Die Kurve der weiblichen Individuen zeigt zwei Maxima, eines, entsprechend der männlichen Kurve, fällt mit dem Alter der Geschlechtsreifung zusammen, das zweite fällt in die Zeit zwischen 25 und 30 Jahren, in ein Alter, in dem die meisten Frauen bereits mehrmals geboren haben. Wir glauben nicht fehlzugehen, diesen

neuerlichen Anstieg mit der Schwächung des Organismus durch Gebär- und Stilltätigkeit — die Kinder werden in diesen Gegenden bis zu zwei Jahren und darüber gestillt — in Zusammenhang zu bringen. Ein drittes Maximum findet sich angedeutet zwischen 45 und 55 Jahren, zur Zeit der geschlechtlichen Involution. Die Bedeutung der Entwickelungsjahre für beide Geschlechter geht aus der Kurve wohl eindeutig hervor.

Der klinische Verlauf der Erkrankungen war im grossen ganzen ein sehr leichter zu nennen. Speziell bei den Kindern verliefen manche Fälle mit so geringen Erscheinungen, dass sie nur im Zusammenhang mit der Epidemie und durch den bakteriologischen Befund als Typhen zu diagnostizieren waren. Auffallend hoch war die Zahl ambulanter Typhen. So wurden bei der von uns durchgeführten Durchuntersuchung der Bevölkerung auf Bazillenträger durch den positiven Stuhlbefund 14 Fälle ermittelt, bei denen der klinische Befund dann einwandfrei die bestehende Erkrankung nachweisen konnte. Wie gefährlich solche ambulante Fälle für ihre Umgebung werden können, liegt auf der Hand und auch wir haben eine Reihe von Beobachtungen, wo durch solche ambulante Kranke der Typhus unzweifelhaft verschleppt wurde. Die Mortalität betrug bei 108 Erkrankungen 9 Todesfälle = 8,3%. Diese relativ niedrige Zahl findet ihre Erklärung einmal in dem Überwiegen der Kinder. Immerhin muss bemerkt werden, dass die Mehrzahl der Kranken erst gegen Ende der dritten Krankheitswoche ins Spital kamen und vorher weder irgend welche Behandlung durchgeführt, noch von den Leuten irgendwie Diät eingehalten wurde. Ob hier die vorwiegend vegetarische Ernährung der Bevölkerung — die Hauptnahrung bilden neben dem kräftigen Kornbrot die Kascha (Buchweizengrütze), Kartoffeln und Sauerkraut — eine Rolle spielt; wäre möglich. Dazu kommt wohl noch ein weiterer Faktor. Die in Frage kommenden infizierenden Stämme dürften durch die jahrelange Anpassung an den menschlichen Organismus viel von ihrer ursprünglichen Virulenz eingebüsst und einen mehr saprophytären Charakter angenommen haben. Durch diese geringe Toxizität wäre auch das Fehlen schwerer nervöser Erscheinungen zu erklären. Delirien wurden vorübergehend nur in einem einzigen Falle, bei einer Graviden, beobachtet. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft hat nicht stattgefunden. Auch sonstige Komplikationen wie Blutungen, Abszessbildungen etc. wurden in keinem Falle gesehen, wohl aber traten bei einer relativ grossen Zahl Rezidive auf. Ob dafür die für die Leute ungewohnte Fleischnahrung, welche sie im Spital als Rekonvaleszente erhielten, ein auslösender Faktor war, wäre immerhin zu bedenken.



III.

Zur Bekämpfung der Seuche und Assanierung der Ortschaft wurden folgende Massnahmen getroffen.

1. Sperrung der Ortschaft für jegliche Einquartierung und durchziehende Heeresteile. Verbot der Requisition.

2. Internierung sämtlicher Erkrankter bzw. Rekonvaleszenten im Spitale bis zur Feststellung vollkommener Bazillenfreiheit (dreimaliger negativer Befund bei in Intervallen von 5 Tagen durchgeführter Stuhluntersuchung).

3. Kontumazierung der von Bazillenträgern bewohnten Häuser, soweit die Internierung der betreffenden Personen unmöglich war.

4. Tägliche ärztliche Kontrolle der Bevölkerung auf Neuerkrankungen.

5. Desinfektion des Hausrates und Kalktünchung in sämtlichen Häusern.

6. Assanierung der Brunnen und der Häuserumgebung, insbesondere Verscharren der vorher mit Kalk desinfizierten Dejekte. Zwangsweise Einführung von Latrinen.

Die angeführten Massnahmen hatten den Erfolg, dass drei Wochen nach deren Durchführung keine Neuerkrankung mehr zu verzeichnen war und dieser Erfolg bis zum Frühjahr 1916 anhielt. Trotz der grossen Ausbreitung der Epidemie unter der Bevölkerung konnte dadurch ein Übergreifen auf unsere Truppen verhindert werden.

Herrn Ingenieur Selleny sprechen wir für die bei der Aufnahme des Planes geleistete Hilfe auch an dieser Stelle unseren Dank aus.



Aus der medizinischen Klinik in Würzburg.
(Stellvertr. Vorstand: Prof. Dr. Lüdke.)

Über Autolysine.

Von

Dr. Ernst Billigheimer, Würzburg,
Feldunterarzt.

Die grundlegenden Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth über Hämolysine lehrten, dass der tierische Organismus auf die Einspritzung fremdartigen wie arteigenen Blutes mit der Bildung von spezifischen Antikörpern, Heterolysinen und Isolysinen, antwortet. Die Bildung von Autolysinen, die Ehrlich und Morgenroth in wiederholten Versuchen in Angriff nahmen, gelang ihnen nur in einem einzigen Falle, in dem eine Ziege mit dem Blute einer fremden Ziege immunisiert wurde. Diese negativen Resultate suchten beide Forscher auf einen Mangel an passenden Rezeptoren in den Gewebszellen oder auf eine Kompensierung durch sofort entstehende Antiautolysine zurückzuführen. Ehrlich bezeichnete diesen fehlenden Reaktionsvorgang im Organismus als einen „Horror autotoxicus".

Dennoch kann eine Durchbrechung des Horror autotoxicus unter pathologischen Bedingungen vorkommen, wenn die inneren Regulationsvorrichtungen bei der Resorption eigenen Zellmaterials versagen. Auf diese Möglichkeit wies schon Ehrlich hin und nach ihm andere Autoren, wie Donath und Landsteiner, Römer, Rössle und Lüdke, ohne vorerst eigene Versuche zu dieser Frage zu bringen.

Nur Donath und Landsteiner fanden bei der paroxysmalen Hämoglobinurie bekanntlich autolytische Reaktionsprodukte, die zur Deutung des Wesens dieser Krankheit beitrugen. Donath und Landsteiner konnten nachweisen, dass dieses Krankheitsbild, das durch den Einfluss der Kälte ausgelöst wird,



auf dem Auftreten von Autohämolysinen im Blute des Erkrankten beruht. Es gelang den beiden Forschern, den Prozess im Reagenzglas nachzuahmen; sie stellten dabei fest, dass das Komplement erst zur Wirkung gelangte, wenn der Ampozeptor vorher in der Kälte bei 0° gebunden war. Das Krankheitsbild der paroxysmalen Hämoglobinurie entwickelt sich jedoch, wie die Erfahrung lehrte, nur auf dem Boden einer chronischen Infektion, gewöhnlich der Syphilis.

Weiterhin ist nur noch eine Arbeit von Centanni über das Vorkommen von Autolysinen bekannt. Centanni gibt an, dass zur Bildung von Autoimmunkörpern die körpereigenen Zellen sich in einer bestimmten Phase der Autolyse befinden müssten. Diesen veränderten Antigenen gab er den Namen „Metantigene". Ferner brachte er zuerst die Autozytotoxinbildung mit autolytischen Vorgängen im Körper in Zusammenhang. Er erhielt bei der Mischung des Serums von Schafen, die an Leberdistomatose litten, mit Leberextrakt von kranken oder gesunden Schafen oder mit solchem von anderen Tieren, Präzipitate. Das normale Schafserum präzipitiert weder mit eigenem, noch mit Leberextrakt von fremder Tierspezies.

Diese spärlichen Beweise für das Auftreten von Autohämolysinen gaben uns die Anregung, dieses Problem experimentell in Angriff zu nehmen. Dabei waren wir uns der Schwierigkeiten bewusst, die sich dem Versuch im Reagenzglas in den Weg stellen würden; denn der Organismus sucht sich natürlicherweise durch Gegenmassregeln vor der Auflösung eigenen Gewebes zu schützen. Diese, spezifischer oder nicht spezifischer Natur, können auf der schon oben erwähnten Bildung von Antiautohämolysinen, auf einer sich steigernden Widerstandsfähigkeit des Gewebes oder auf dem Mangel passender Rezeptoren beruhen.

An sich schon musste die Versuchstechnik beim Nachweis von Autohämolysinen eine ungleich schwierigere sein, als bei dem einfachen Reagenzglasversuch mit Heterolysinen.

Zur Durchführung unserer Versuche erschien von Wichtigkeit, eine besondere Disposition des tierischen Organismus zu schaffen, die das Auftreten von Autolysinen erleichtern sollte. Zu dem Ende wurden zunächst Schädigungen des Blutes selbst vorgenommen, da es sich ja um den Nachweis von Reaktionsprodukten im Blute selbst handelte. Zu dieser Gewebsschädigung musste unserer Meinung nach noch eine erhöhte Reaktionsfähigkeit des Organismus selbst kommen, d. h. auf die Stätten der Antikörperproduktion, vorzüglich das Knochenmark, musste ein besonderer Reiz ausgeübt werden. Diesen sahen wir in erster Linie in möglichst grossen Injektionsdosen eines unter pathologischen Verhältnissen ver-



änderten Blutes. Andere Versuche werden zeigen, dass auch ohne Einspritzen des eigenen Blutes Autolysine auftreten; in diesen Fällen war der Reiz wohl gleichzeitig mit der Schädigung gegeben.

Die Technik unserer Versuche war folgende:

Zur Verwendung kamen ausschliesslich Hunde. Das durch sorgfältiges Schlagen defibrinierte Blut wurde zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die Gläschen, in denen die Versuche ausgeführt wurden, kamen zuerst zwei Stunden in den Brutschrank bei 36° C und blieben dann noch 16 Stunden kühl aufbewahrt stehen. Sie mussten des öfteren geschüttelt werden, da die Hundeblutkörperchen die störende Neigung zeigen, sich rasch zu Boden zu setzen. Das Besondere der Versuchstechnik lag darin, dass wir neben den Versuchen einfachen Serumzusatzes zu der Blutkörperaufschwemmung noch folgendermassen vorgingen: Wir setzten jedesmal noch fremdes Komplement in der Menge 0,1 ccm zu der Mischung von inaktiviertem Serum und Blutkörperchenaufschwemmung. Das Serum wurde zu diesem Zwecke eine halbe bis dreiviertel Stunde bei einer Temperatur von rund 56° C gehalten. Der Kontrollversuch mit 0,1 ccm Komplementzusatz fiel stets negativ aus.

Während im ersten Versuch Pferdeserum als Komplementzusatz zur Anwendung kam, wurde in allen übrigen Versuchen Normalhundeserum zu diesem Zwecke verwandt, da das Pferdeserum zuweilen an und für sich schon befähigt war, Hundeblutkörperchen aufzulösen, was weitere Versuche natürlich ungültig machte.

Zur Entfaltung einer intensiveren immunisatorischen Wirkung wurde das Blut, das eingespritzt wurde, wie in den Versuchen von Ehrlich und Morgenroth, durch Aqua destillata aufgelöst.

Neben den hämolytischen Versuchen wurden regelmässig Hämoglobinbestimmungen, Blutkörperzählungen und Resistenzbestimmungen vorgenommen. Die letzteren in der Weise, dass in eine Reihe von Gläschen, von denen das erste 60 Tropfen einer 0,6%-igen Kochsalzlösung enthielt, absteigend immer 4 Tropfen weniger gebracht und diese durch Aqua dest. ersetzt wurden. In jedes Gläschen wurden mit der Sahlischen Hämoglobinpipette 20 cmm Blut gebracht. Normalerweise beginnt der Hämoglobinaustritt für Hundeerythrozyten bei 48/12 (d. h. 48 Tropfen Kochsalzlösung und 12 Tropfen Aqua dest.), bei 32/28 erfolgt vollständige Lösung.

Weiter wurde der von Donath und Landsteiner angegebene Kälte-Wärmeversuch von uns verwertet. Inaktiviertes Serum wurde $^3/_4$ Stunden lang mit der Blutkörperaufschwemmung in eine Eismischung von 0° gebracht. Danach wurde Komplement zugesetzt und die Mischung noch 1—2 Stunden im Brutschrank stehen gelassen. Dasselbe wurde mit aktivem, eigenes Komplement enthaltendem Serum vorgenommen.

Toluylendiamin-Versuch.

Die Schädigungen des Lebergewebes und des Blutes, die durch Toluylendiamin hervorgerufen wurden, waren die Ausgangspunkte, auf die wir unseren Versuch aufbauten.

In diesem Versuch wurde zunächst Pferdeserum als Komplement verwandt. In allen anderen Versuchen haben wir von der Verwendung des Pferdeserums aus den oben erwähnten Gründen Abstand genommen.

Vorversuche:

Pferdeserum	Blut des Normalhundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	fast vollständig
0,5	1,0	fast vollständig
0,3	1,0	schwach
0,1	1,0	Ø

Eine 3%ige und 5%ige Aufschwemmung des Hundeblutes wurde nicht gelöst.

Bei einem weiteren mit Pferdeserum vorgenommenen Versuch trat weder bei einer 2%igen, noch bei einer 3%igen und 5%igen Blutaufschwemmung eines Normalhundes Lösung ein. Die Versuche wurden alle mit ganz frischem Material vorgenommen, alle späteren Prüfungen noch am Tage der Blutentnahme. Da eine grössere Labilität der Autohämolysine im Vergleich zu anderen Lysinen nicht auszuschliessen war, erschien uns dieses Vorgehen von Wichtigkeit.

Ein Hund von 12½ Pfd. Gewicht mit normalem Blutbefund wurde dreimal mit Toluylendiamin eingespritzt.

16. III. Toluylendiamin 0,005 g gelöst in 4 ccm Wasser.

18. III. Toluylendiamin 0,005 g gelöst in 4 ccm Wasser.

22. III. Toluylendiamin 0,2 g gelöst in 4 ccm Wasser.

23. III. An den Schleimhäuten kein deutlicher Ikterus.

Harn: braune Farbe. Eiw. —.

Bilirubin (Gmelin): schwach positiv.

Urobilin: Spur.

Blut. Ø.

24. III. Der Harn ist stark bilirubin- und urobilinhaltig.

25. III. Die Skleren sind schwach gelb gefärbt. Der Bilirubin- und Urobilingehalt nimmt ab.

Am 26. III. sind die letzten beiden Proben negativ. Die Skleren zeigen noch geringe Gelbfärbung. Am nächsten Tage werden folgende Versuche vorgenommen:



Ia. Kontrollversuch:

Pferdeserum	Blut des Versuchshundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	0
0,5	1,0	0
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Ib. Kontrollversuch:

Inaktiviertes Serum des Normalhundes	Pferdeserum als Komplement	Blut des Versuchshundes (2%)	Hämolyse
0,8	0,1	1,0	0
0,5	0,1	1,0	0
0,3	0,1	1,0	0
0,1	0,1	1,0	0

IIa. Isolysinversuch:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes	Hämolyse
0,8	1,0	0
0,5	1,0	0
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

IIb. Isolysinversuch:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Pferdeserum als Komplement	Blut des Normalhundes (2%)	Hämolyse
0,8	0,1	1,0	0
0,5	0,1	1,0	0
0,3	0,1	1,0	0
0,1	0,1	1,0	0

III. Autolysinversuch:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Pferdeserum als Komplement	Blut des Versuchshundes (2%)	Hämolyse
0,8	0,1	1,0	Spur
0,5	0,1	1,0	Spur
0,3	0,1	1,0	Spur
0,1	0,1	1,0	Spur

IV. Kälte-Wärme-Versuch (Donath und Landsteiner):

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%) (3/4 Stunden auf Eis)	Danach im Brutschrank 1 Stunde; Pferdeserum als Komplement zugesetzt	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	ø
0,5	1,0	0.1	ø
0,3	1,0	0,1	ø
0,1	1,0	0,1	ø

Die letzte Mischung blieb 3/4 Stunden im Eis; danach Zusatz von je 0,1 ccm Pferdeserum. Es trat keine Lösung ein.

Als weiterer Autolysinversuch wurde die Einwirkung des Versuchshundeserums vom nächsten Tag auf eine 2%ige, 3%ige und 5%ige Blutaufschwemmung dieses Tages geprüft. Das Ergebnis war negativ.

Somit war eine geringe Auflösung des eigenen Blutes am dritten Tage nach der dritten Toluylendiamininjektion in diesem Versuche zu verzeichnen.

Im folgenden führen wir die Ergebnisse der morphologischen Blutuntersuchung und der Resistenzbestimmung der Erythrozyten des Versuchshundes an. Das Blut wurde am Tage der Serumprüfungen entnommen.

Hämoglobin: 55—60.
Erythrozyten: 5 600 000.
Leukozyten: 12 200.

NaCl/Aqu. dest.	Hämolyse
48/12	+
44/16	++
40/20	++
36/24	+++
32/28	++++

Am sechsten Tage nach der letzten Toluylendiamininjektion wurden dem Hunde 170 ccm Blut entnommen. Nach zweimaligem Waschen wurden 55 ccm Blutkörper mit 45 ccm Aqua destillata lackfarben gemacht und davon 80 ccm dem Versuchstier intravenös eingespritzt. Am nächsten Tage schwemmte der Hund viel Blut aus: Der Harn hatte eine dunkelrote Farbe. Blut- und Eiweissproben waren stark positiv. Bilirubin- und Urobilinprobe negativ. Die Temperatur stieg auf 39,2°. Am folgenden Tag war der Urin wieder normal. Zwei Tage nach der Einspritzung wurden alle hämolytischen Versuche wiederholt mit negativem Ergebnis. Der Blutbefund ergab an diesem Tag:

Hämoglobin: 50—55.
Erythrozyten: 4 168 000.
Resistenz: normal.

Die Farbe des Serums war diesmal rötlicher als bei den ersten Versuchen.

Am vierten und am achten Tage nach der Blutinjektion fielen wiederum alle Versuche negativ aus.

Im Verlaufe der nächsten sechs Tage wurden demselben Hund zweimal 0,1 g und einmal 0,2 g Toluylindiamin intravenös injiziert. Am Tage nach der letzten Einspritzung gab der dunkelgefärbte Harn folgende Reaktionen: Eiweiss: Spur. Urobilin: stark positiv. Bilirubin: schwach positiv. Kein Ikterus an den Schleimhäuten. Nach einem weiteren Tage war Urobilin nur noch wenig im Urin, Bilirubin schon wieder verschwunden. Zehn Tage nach der letzten Toluylendiamininjektion wurden dem Hund von 60 ccm Blutkörper, die mit 40 ccm Aqua destillata versetzt waren, 60 ccm intravenös eingespritzt. Die Temperatur stieg einige Stunden später auf 38,9°. Nach weiteren fünf Tagen wurden wieder sämtliche hämolytische Versuche wie früher — ohne Erfolg — vorgenommen.

Nach einer wiederholten intravenösen Injektion von 0,25 g und 0,3 Toluylendiamin in Abständen von fünf Tagen trat ein starker Ikterus bei dem Hunde auf. Drei Tage lang war der dunkle Urin stark bilirubin-, urobilin- und urobilinogenhaltig. Schleimhäute und Skleren waren stark gelb gefärbt. Vier Tage nach der letzten Injektion war der Urin wieder ziemlich hell. Es war nur noch Urobilin nachweisbar. Elf Tage nach der letzten Injektion wurden dem Hund nochmals 0,4 g Toluylendiamin subkutan eingespritzt. Am zweiten Tage danach war der Harn wieder Bilirubinhaltig. Sieben Tage nach dieser letzten Injektion wurden dem Hund bei gallenfarbstoffreiem Urin und deutlichem Ikterus der Skleren und Schleimhäute 100 ccm Blut zum Einspritzen genommen. Von einer Mischung von 60 ccm Blutkörper und 35 ccm Aqua dest. wurden ihm 70 ccm intravenös eingespritzt. Am ersten und zweiten Tage danach trat eine kräftige Blutausschwemmung durch die Nieren auf und am dritten Tage wurden wieder die hämolytischen Versuche unter den gleichen Bedingungen wie zuvor vorgenommen mit folgendem Ergebnis:

Da 0,1 ccm Pferdeserum an und für sich schon Versuchshundeblut (2%) schwach löste, können die in den Versuchen mit Pferdeserum als Komplement, eigenem Serum als Ambozeptor gelösten Blutkörper nichts über das Vorhandensein von Autolysinen aussagen.



Der Isolysinversuch dagegen ergab folgendes Resultat:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	vollständig
0,1	1,0	vollständig

Fünf Tage später wurde bei dem Isolysinversuch auch eine 3%ige Blutaufschwemmung des Normalhundes gelöst.

Das Auftreten von Isolysinen konnte auch Ascoli im Serum von Kaninchen durch Injektion der eigenen Blutkörper nachweisen.

Von den weiteren Versuchen an diesem Tage wäre nur der folgende hervorzuheben.

Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	vollständig
0,1	1,0	vollständig

Es löste also hier das Serum des Versuchshundes die eigenen Blutkörperchen. Bei der 3%igen Aufschwemmung war die Hämolyse nur eben angedeutet, bei der 5%igen Aufschwemmung fehlte jede Spur von Lösung.

Mit diesem positiven Ergebnis musste der ganze Versuch äusserer Umstände halber aufgegeben werden.

Der morphologische Blutbefund war während des Auftretens der Isolysine und Autolysine folgender: Das Blut des Versuchshundes wies eine geringgradige Anämie auf mit 3 300 000 Erythrozyten, die Resistenz gegenüber 0,6%iger Kochsalzlösung war normal, Saponin löste in einer 1‰igen Lösung die Blutkörper auf.

Das Auftreten von Isolysinen neben den Autolysinen bei einer nicht erhöhten Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten könnte im Sinne einer von Rössle ausgesprochenen Meinung gedeutet werden. Rössle ist geneigt, in den Fällen von Blutvergiftungen mit Resistenzsteigerung aus einem eventuellen Auftreten von Isolysinen zu schliessen, dass gleichzeitig auch Autolysine vorhanden sind. Die Autolysine selbst sollen in diesen Fällen gleichsam verdeckt sein



durch die mehr oder weniger spezifische Resistenzsteigerung der Blutkörper. Es ist erklärlich, dass der Vorgang der Autolysinbildung bei dieser Annahme nicht als streng spezifisch betrachtet werden kann. Wir werden im Verlaufe unserer Versuche sehen, dass auf der einen Seite niemals Autolysine und Isolysine bei gleichzeitig bestehender Resistenzerhöhung der Blutkörper nachweisbar waren; auf der anderen Seite waren aber Autolysine nachweisbar, wo Isolysine fehlten.

Zusammenfassung:

Nach Injektion von Toluylendiamin traten bei einem Hund kurze Zeit nach Ablauf der akuten Vergiftungserscheinungen Autolysine in geringem Grade auf. Nach Injektion des eigenen Blutes während eines längere Zeit bestehenden Ikterus waren Autolysine in stärkerem Grade nachweisbar. Daneben fanden sich Isolysine. Schwankungen in der Resistenz waren dabei nicht festzustellen.

Sekundäre Anämie infolge von Aderlässen.

Mit diesem Versuch war beabsichtigt, bei einem Hunde durch systematisch vorgenommene Blutentziehungen eine akute sekundäre Anämie hervorzurufen. Wir wählten diesen Krankheitszustand als experimentelle Grundlage, da mit ihm sowohl eine Änderung in der Beschaffenheit des Blutes als auch ein Reiz auf das Knochenmark verbunden war. Dadurch schufen wir auch hier die von uns geforderten Bedingungen für das nachweisbare Auftreten von Reaktionsprodukten im Serum gegenüber den eigenen Blutkörperchen.

In sämtlichen Versuchen wurde als Komplementzusatz Normalhundeserum verwandt.

Einem Hund von etwa 15 Pfd. Gewicht mit völlig normalem Blutbefund wurde dreimal jeden zweiten Tag Blut genommen: Am 4. X., 6. X. und 9. X. je 100 g. Am 11. X. wurde bei der Blutkörperchenzählung und Resistenzbestimmung folgender Befund erhoben:

Leukozyten: 10 200.
Erythrozyten: 2 112 000.
Hämoglobin: 27%.
Färbeindex: 1,6.

Die Resistenz gegenüber 0,6%iger Kochsalzlösung erwies sich als normal.



Am gleichen Tage wurden 20 ccm gewaschene Blutkörperchen vermischt mit 10 ccm Aqua dest. dem Hund intravenös injiziert.

Am nächsten Tage, 12. X., wurden dem Hund wieder 100 g entnommen; davon wurde die gleiche Menge, wie beim letztenmal, am 13. X. eingespritzt. Am 14. X. wurden nochmals 90 ccm Blut abgelassen und am 15. X. wurden hievon von einer Mischung von 25 ccm Blutkörperchen und 12 ccm Aqua dest. 20 ccm intravenös eingespritzt.

Im unmittelbaren Anschluss an die letzte Einspritzung bekam das Tier einen Schock, den wir nicht mit Sicherheit als Anaphylaxie oder Luftembolie deuten konnten. Für Anaphylaxie sprach die rasche und vollständige Erholung trotz der Schwere des Anfalles. Das Vorkommnis war für uns von besonderem Interesse, da es sich ja um die Injektion eigenen Blutes handelte.

Das Tier legte sich auf die Seite und liess Stuhl und Urin unter sich gehen. Etwa 1—2 Minuten später bekam der Hund derartig heftige Krämpfe, dass er im Bogen vom Versuchstisch herabfiel; allmählich stellte sich in Pausen die ausgebliebene Atmung wieder ein. Dabei war ein sehr rascher Nystagmus und eine Verdrehung der Halswirbelsäule nach hinten zu beobachten. Nach kurzer Zeit trat sichtlich zunehmende Besserung des Zustandes ein. Die Krämpfe verschwanden, das Tier begann sich aufzurichten und fortzubewegen; dies war zunächst nur auf den Vorderbeinen möglich. Die Hinterbeine schleifte es wie gelähmt nach und taumelte nach Art eines Ataktischen hin und her. Nach etwa 20 Minuten verhielt sich der Hund wieder völlig normal.

Am 18. X. ergaben die hämolytischen Versuche folgende Resultate:

Isolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	schwach
0,3	1,0	Ø
0,1	1,0	Ø

Isolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2%)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0



Autolysinversuch:

Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2 %)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	schwach
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Der morphologische Blutbefund an diesem Tage unterschied sich nicht wesentlich von dem letzten, nur die osmotische Resistenz der Blutkörperchen war etwas herabgesetzt; schon bei 56/4 war eine geringe Lösung zu beobachten, vollständige Lösung trat aber auch diesmal erst bei 32/28 auf.

Am 20. X. wurden alle hämolytischen Proben auf Isolysine und Autolysine mit negativem Ergebnis wiederholt. Sechs Tage später, nachdem sich der Hund wieder etwas erholt hatte, wurden ihm wieder 150 ccm, am übernächsten Tag, den 29. X., 100 ccm und am 30. X. 80 ccm Blut entnommen; von diesem letzten wurden ihm 25 ccm Blutkörper vermischt mit 15 ccm Aqua dest. intravenös eingespritzt. Am 2. XI. waren diese positiven hämolytischen Ergebnisse zu verzeichnen:

Isolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	vollständig
0,1	1,0	vollständig

Isolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	mittelstark
0,5	1,0	0,1	mittelstark
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0



Autolysinversuch a:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2 %)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	mittelstark
0,5	1,0	0,1	mittelstark
0,3	1,0	0.1	0
0,1	1,0	0,1	0

Kälte-Wärme-Versuch (Donath-Landsteiner) b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (3/4 Stunden auf Eis)	Danach 1 Stunde im Brutschrank; Serum des Normalhundes als Komplement zugesetzt	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	mittelstark
0,5	1,0	0,1	mittelstark
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Injizierte man das allerdings nur geringe Mengen von Autolysinen enthaltende Serum einem normalen Hund, so sah man im Blut desselben keinerlei Reaktion. Der Hämoglobingehalt, die Zahl der Erythrozyten und Leukozyten, ebenso das Blutbild blieben unverändert.

Zusammenfassend stellten wir fest: Nach wiederholten Blutentziehungen und darauffolgenden Injektionen eigenen Blutes war eine Autolysinbildung im Blute eines Hundes nachzuweisen. Auch hier traten neben den Autolysinen deutlich Isolysine auf. Die Resistenz der Blutkörperchen gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung war nur im zweiten Teil des Versuches etwas vermindert. Das bei den positiven hämolytischen Versuchen verwandte Serum des Versuchshundes zeigte eine blassgelbe Farbe.

In Anlehnung an die Versuche bei einem Menschen mit paroxysmaler Hämoglobinurie einen hämolytischen Anfall künstlich aus-



zulösen, untersuchten wir bei dem durch die Anämie geschädigten Hund die Wirkung der Kälte auf die Autolysinbildung.

Am 5. XI., also sechs Tage nach der letzten Bluteinspritzung, waren keine Auto- und Isolysine im Blut des Versuchshundes mehr nachzuweisen.

Die morphologische Blutuntersuchung ergab:

Erythrozyten: 2 872 000.
Leukozyten: 14 000.
Hämoglobin: 30.

Die osmotische Resistenz war etwas herabgesetzt: Die geringste Lösung trat bei 52/8, völlige Lösung schon bei 36/24 auf.

Am 6. XI., 8. XI. und 10. XI. wurde der Hund je 40 Minuten mit den Vorder- und Hinterbeinen in Eiswasser (Temperatur —1° bis 0° C) gebracht. Die niederste Körpertemperatur des Hundes betrug 37,0°, die höchste 38,6°. Im Blutbild fanden sich bei wiederholten Untersuchungen keine Reizformen, keine Normoblasten; im Urin war kein Blut nachweisbar, lediglich geringe Mengen von Eiweiss.

Am 11. XI., ein Tag nach der letzten Kälteeinwirkung, wurden ohne vorausgehende Injektionen eigenen Blutes bei den hämolytischen Versuchen folgende Resultate erzielt:

Autolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	0
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Autolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	mittelstark
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0



Kälte-Wärme-Versuch (Donath-Landsteiner) c:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2 %) (3/4 Stunden auf Eis)	Danach 1 Stunde im Brutschrank; Serum des Normalhundes als Komplement zugesetzt	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Isolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	vollständig
0,1	1,0	0

Isolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	vollständig
0,1	1,0	0,1	schwach

Auch am nächsten Tag fielen die unter a und c bezeichneten wiederholten Autolysinversuche positiv aus. Ebenso trat bei dem unter a bezeichneten Versuch, sobald die Röhrchen auf Eis statt in den Brutschrank gebracht wurden, in gleicher Weise Lösung auf. Am 15. XI. war bei allen Versuchen keine Hämolyse mehr festzustellen. An diesem Tage wurden dem Hund wieder 140 ccm Blut entnommen, wovon ihm am 16. XI. 50 ccm Blutkörperchenbrei eingespritzt wurde. Am folgenden Tage schwemmte das Tier mit dem Urin reichlich Blut aus; am nächstfolgenden Tage fielen alle hämolytischen Versuche ausser einem Isolysinversuch negativ aus:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Auch der Parallelversuch mit inaktiviertem Serum des Versuchshundes und Serum des Normalhundes als Komplement zeigte keine Lösung. Zwei Erklärungen waren hierfür möglich: Einerseits konnte das zugesetzte Serum unwirksam sein, indem es kein passendes Komplement lieferte; jedoch war dies unwahrscheinlich, da durch das von dem gleichen Hund stammende Komplement in den früheren Versuchen Lösung erzielt wurde. Andererseits konnte die Temperatur, bei der inaktiviert wurde, auch für den Ambozeptor schädlich sein, wie aus einer Arbeit von Sachs hervorgeht. Auf diesen Punkt wurde in allen folgenden Versuchen Rücksicht genommen, indem wir künftighin das Serum nur bis höchstens 55° C erhitzten.

Am 19. XI. ergab der Blutbefund:

Hämoglobin: 35—40 %.
Erythrozyten: 3 548 000.
Leukozyten: 14 800.

Die Resistenz war gesteigert: Die Lösung begann bei 40/20, war bei 32/28 mittelstark und erst bei 24/36 (24: NaCl, 36: Aqua dest.) vollständig.

Auch am nächsten Tag (20. XI.) waren keine Autolysine nachweisbar; nur der Isolysinversuch war, wie das letztemal, wieder positiv. Nach weiteren zwei Tagen waren auch die Isolysine aus dem Blute verschwunden.

Zusammenfassung:

Durch die Einwirkung von Kälte traten bei einem Hunde mit sekundärer Anämie ohne vorausgehende Injektionen eigenen Blutes Auto- und Isohämolysine auf. Nach einer darauffolgenden Blutentziehung und Injektion des entnommenen Blutes konnten unter Zunahme der osmotischen Blutkörperchenresistenz Isolysine, jedoch keine Autolysine mehr nachgewiesen werden.

Nachdem dem Hund noch fünfmal innerhalb 14 Tagen je 160 ccm Blut entnommen und jedesmal etwa 50 ccm davon wieder intravenös eingespritzt wurden, starb das Tier. Sowohl der Milz- wie der Leberextrakt des toten Hundes lösten in alkoholischer Lösung und in physiologischer Kochsalzlösung eine 2%ige Blutkörperchenaufschwemmung eines normalen Hundes.

Auch der Milz- und Leberextrakt eines Hundes, der an den Folgen der Injektion eines Immunserums starb, löste bis zu 0,05 ccm die Blutkörperchen



eines Normalhundes, nicht aber seine eigenen Erythrozyten. Desgleichen löste der Milzextrakt eines an den Folgen einer Phenylhydrazinvergiftung verendeten Hundes die Blutkörperchen eines normalen Hundes; diejenigen des mit hämolytischem Serum vergifteten Hundes löste er ebenfalls nicht. Es war aus diesen Tatsachen ersichtlich, dass der Grund für die Hemmung der Hämolyse in den Blutkörperchen des Hämolysinhundes liegen musste; diese waren stark geschädigt, der Blutfarbstoff war reichlich in das Serum übergetreten. Bei einem späteren Versuch, in dem der Hämoglobinaustritt nur gering und vorübergehender Natur war, traten nach dem Verschwinden der Hämoglobinämie Autolysine im Blut auf. Das Blut befand sich bereits im Zustande der Regeneration. Die Tatsache war als Beweis für unsere Annahme anzusehen, dass einer nachweisbaren Autohämolysinbildung eine intensive Zellgewebsschädigung voraufgehen muss.

Einwirkung der Röntgenbestrahlung.

Die Röntgenstrahlen rufen in den Zellen des bestrahlten Gewebes infolge ihrer chemischen Wirksamkeit eine Erkrankung der Gewebselemente hervor. Diese Zellerkrankung kann je nach dem Grade der Bestrahlung gering oder so schwer sein, dass die Zelle dem Tode verfällt. Der primären Schädigung folgt sekundär eine Reaktion, wie wir sie als lokale Entzündung an der Haut kennen.

Die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gewebe ist für die X-Strahlen ganz verschieden. Besonders leicht angreifbar ist von den inneren Organen das Knochenmark, indem es sehr bald zur Zerstörung seiner Elemente kommt. Im Blute beobachten wir eine Leukopenie als Ausdruck der gestörten Knochenmarksfunktion und einer anfänglichen Zerstörung der Leukozyten im zirkulierenden Blute. Der raschen Beeinflussbarkeit von Knochenmark und Blut entspricht die frühzeitig einsetzende Regeneration in diesen Organen, die unter Umständen schon 24 Stunden nach erfolgter Bestrahlung erfolgen kann. Die zellschädigende Wirkung der Röntgenstrahlen veranlasste uns auch, die X-Strahlen zur Erzeugung von Autolysinen heranzuziehen.

Ein Hund von $12^{1}/_{2}$ kg Gewicht mit völlig normalem Blutbefund und normaler Resistenz der Blutkörperchen wurde drei Tage hintereinander bestrahlt. Wir wählten, um einen grossen Effekt zu erzielen, eine kräftige Dosis; sie betrug jedesmal 40 X (Kienböck). Die bestrahlte Fläche wurde so gross als möglich gewählt. Zweimal wurde die Gegend des unteren Brustkorbes mit Milz und Leber, einmal die Gegend des Rückens in mittlerer Höhe der Einwirkung der Strahlen ausgesetzt.

An dem der Bestrahlung folgenden Tag war der morphologische Blutbefund unverändert bis auf die Leukozyten, die von 9200 auf 6000 gesunken waren. Der Hämoglobinaustritt bei der Resistenzbestimmung begann statt bei



48/12 schon bei 56/4; völlige Lösung war jedoch, wie bei normalen Erythrozyten, erst bei 32/28 zu verzeichnen. Die Farbe des Serums war gelb. Im Urin waren keine pathologischen Bestandteile nachzuweisen, soweit sie mit den gebräuchlichsten Untersuchungsmethoden erkannt wurden. Aus den oben dargelegten Gründen inaktivierten wir von jetzt ab das Serum bei einer Temperatur von 50—55° C. Die hämolytischen Versuche ergaben am gleichen Tage folgende Resultate: Die Kontrollversuche waren wie immer negativ. Die beiden Isolysinversuche mit aktivem und inaktiviertem Serum mit Komplementzusatz zeigten nach insgesamt 16 Stunden bei 0,8 ccm andeutungsweise Lösung. Nach kaum zwei Stunden war bei den Autolysinversuchen folgendes Ergebnis zu notieren:

Autolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%); 1 Stunde auf Eis, dann 1 Stunde im Brutschrank	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	0
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Wurden die Röhrchen bei der gleichen Versuchsanordnung sofort in den Brutschrank gebracht, so fiel der Versuch negativ aus.

Autolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Kälte-Wärme-Versuch (Donath-Landsteiner) c:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%) (3/4 Stunden auf Eis)	Danach 1 Stunde im Brutschrank; Normalhundeserum als Komplement zugesetzt	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0



Das inaktivierte Versuchshundeserum von diesem Tage hatte noch sechs Tage später seine volle Wirksamkeit bewahrt und löste mittels Normalhundeserums als Komplement sogar noch in einer Dosis von 0,4 ccm die eigenen Blutkörperchen vollständig auf.

Am dritten Tage nach der Bestrahlung waren die Autolysine im Blute nicht mehr nachweisbar. An diesem Tage wurde der Hund 35 Minuten in Eiswasser gestellt. Blutbild und Urin zeigten danach keine Veränderung. Zwei Tage später wies der Hämoglobingehalt 45—50% auf (gegenüber 80% zu Beginn des Versuches). Die Resistenzbestimmung ergab: Bei 40/20 Beginn der Lösung, bei 28/32 erst vollständige Lösung, also eine geringe Steigerung. Am folgenden Tage, d. h. am dritten Tage nach dem Eiswasserversuch und am sechsten Tage nach der letzten Bestrahlung wurden alle hämolytischen Reagenzglasversuche wiederholt. Nach zweistündigem Stehenlassen im Brutschrank und 16stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur waren folgende Resultate ersichtlich: Mit der bekannten Versuchsanordnung zeigten beide Isolysinversuche fast völlige Hämolyse bei 0,8 ccm.

Autolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes	Hämolyse
0,8	1,0	fast vollständig
0,5	1,0	0
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Diesmal unterschied sich der Versuch im Brutschrank nicht von der in der Kälte vorgenommenen Probe.

Autolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0



Kälte-Wärme-Versuch (Donath-Landsteiner) c:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%) (3/4 Stunden auf Eis)	Danach 1 Stunde im Brutschrank; Normalhundeserum als Komplement zugesetzt	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	schwach
0,5	1,0	0,1	0
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	1,1	0

Die Farbe des Serums zeigte auch bei den letzten Versuchen eine gelbe Tönung, die nur ganz leicht ins rötliche spielte. Die Resistenzbestimmung unterschied sich zwei Tage später in nichts von der zuletzt vorgenommenen Prüfung. Der morphologische Blutbefund war folgender:

Hämoglobin: 45—50%.
Erythrozyten: 3 796 000.
Leukozyten: 4 600.

Die Versuche an diesem Tage fielen wiederum negativ aus. Sechs Tage später, d. h. 14 Tage nach der letzten Bestrahlung, wurde in der gleichen Weise wie früher bei demselben Hunde eine dreitägige Bestrahlung vorgenommen.

Am zweiten Tage der Bestrahlung, ebenso ein, drei und fünf Tage nach der letzten Einwirkung der Röntgenstrahlen fielen jedesmal die hämolytischen Versuchsreihen negativ aus. Die Zahl der Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt erwiesen sich während dieser Zeit als unverändert gegenüber den zuletzt angegebenen Zahlen. Die Resistenz zeigte dagegen eine Herabsetzung: Bei 40/20 trat schon völlige Lösung auf. Zur Zeit der letzten positiven Versuche wurden die Blutkörperchen erst bei 28/32 völlig gelöst; es galt uns dies als Beweis dafür, dass der Grad der Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten nicht bedingungslos dem Auftreten der Autolysine parallel läuft.

Am fünften Tage nach der Bestrahlung wurden dem Hunde 100 ccm Blut entnommen; davon wurden ihm 25 ccm Blutkörperchen, gemischt mit 10 ccm Aq. dest., intravenös injiziert. Drei Tage danach war noch die gleiche Resistenzverminderung vorhanden und von allen hämolytischen Versuchen ergaben folgende zwei ein positives Resultat:

Isolysinversuch:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Autolysinversuch:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2 %	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Am sechsten Tage nach der Einspritzung waren auch diese Versuche wieder negativ. Die Zahl der Leukozyten war auf 1800, die der Erythrozyten auf 2 112 000 gesunken. Die Resistenz der Blutkörperchen war unverändert. Klinisch wies der Hund besonders während der Zeit der Bestrahlung keine anderen Symptome als Appetitlosigkeit und Mattigkeit auf.

Ergänzend fügen wir diesem Versuche hinzu: Wir hatten Gelegenheit, bei einem lymphatisch leukämischen Patienten und einer myeloisch leukämischen Patientin einen Tag nach einer Milzbestrahlung, der schon mehrere vorausgegangen waren, das Blut zu untersuchen. Die Zahl der Leukozyten betrug in beiden Fällen etwa 200 000, der Hämoglobingehalt bei der lymphatischen Leukämie 20 %, bei der myeloischen Leukämie 70 %. Es konnten in beiden Fällen mit unseren Methoden keine Autolysine im Blute nachgewiesen werden.

Zusammenfassung:

Durch die Einwirkung der Röntgenstrahlen konnten bei einem Hunde frühzeitig Autolysine im Blute nachgewiesen werden; Isolysine waren hierbei nur in Spuren vertreten. Bei einer zweiten Be-



strahlung konnten erst im Anschluss an die Injektion des eigenen Blutes in vitro nachweisbare Autolysine erzeugt werden.

Die gleichzeitige Resistenzbestimmung war in einem Falle normal, bei einem anderen Versuch nur wenig gesteigert, bei einem dritten Versuch vermindert. Zur Zeit der Resistenzsteigerung traten die Autolysine viel langsamer auf als in den anderen beiden Fällen.

Sekundäre Anämie nach Injektionen hämolytischen Serums.

Die durch Gifte verursachten Anämien können ihrer Entstehungsweise nach in zwei Hauptgruppen getrennt werden. Bei der einen Form, wie diese z. B. durch Pyrodin oder Phenylhydrazin hervorgerufen wird, kommt es nach einer Schädigung der Blutkörperchen wahrscheinlich zu einem vermehrten Blutzerfall in den blutzerstörenden Organen der Leber und Milz. Bei der zweiten Gruppe dieser Anämien fallen die Blutkörperchen wahrscheinlich schon im zirkulierenden Blute einer Hämolyse anheim. Zu den auf diese Weise wirkenden Giften wäre das Saponin zu rechnen. In ähnlichem Sinne müssen wir uns die Wirkung des hämolytischen Serums vorstellen. Wenn auch aus Reagenzglasversuchen nicht direkte Schlüsse auf Vorgänge im lebenden Organismus erlaubt sind, so mag doch eine Versuchsreihe den prinzipiellen Unterschied in der Wirkung verschiedener Blutgifte beleuchten:

Geringste Mengen der Substanz wurden in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und die Einwirkung des Giftes auf eine 5%ige Blutkörperchenaufschwemmung eines Normalhundes geprüft. In anderen Röhrchen wurde das aufgelöste Gift einige Zeit zuvor mit dem Serum des Hundes vermischt und erst zwei Stunden später das Blut hinzugebracht. Beide Proben ergaben die gleichen Resultate:

	Hundeblut (5%)	Ergebnis
Pyrodin 0,8—0,1	1,0	Mischung wird schwarz
Tolnylendiamin 0,8—0,1	1,0	Mischung wird schwarz
Phenylhydrazin 0,8—0,1	1,0	Mischung bleibt rot
Saponin 0,8—0,1	1,0	vollständige Lösung momentan
Hämolytisches Serum 0,8—0,03	1,0	vollständige Lösung nach kurzer Zeit



Die rasche blutzerstörende Wirkung des hämolytischen Serums verwerteten wir in diesem Versuch zum Nachweis von Autolysinen. Wir immunisierten zu diesem Zwecke ein Kaninchen mit Hundeblutkörperchen. Nach wenigen teils intravenösen, teils subkutanen Einspritzungen löste 0,03 ccm des Kaninchenserums vollständig 1 ccm einer 5%igen Blutkörperchenaufschwemmung eines normalen Hundes. Als Versuchstier diente ein Hund von 5,1 kg. Der morphologische Blutbefund zu Beginn des Versuches ergab:

Hämoglobin: 60%.

Erythrozyten: 6 320 000.

Leukozyten: 7 300.

Das Blutbild und die osmotische Resistenz waren normal.

Am 17. II. wurden dem Hund 0,9 ccm des hämolytischen Serums intravenös eingespritzt. Am darauffolgenden Tage war die Blutprobe im Urin stark positiv. Im Sediment fanden sich nur ganz wenige farbstofffreie Erythrozyten. An diesem Tage bekam der Hund nochmals 0,3 ccm Kaninchenserum intravenös injiziert; einen Tag später, am 19. II., ergab der Hämoglobingehalt 35%; die Blutkörperchenresistenz war sehr stark herabgesetzt: Die 0,6%ige Kochsalzlösung löste an sich schon die Erythrozyten vollständig auf. An diesem und dem nächstfolgenden Tage war im Harn kein Blut mehr nachweisbar. Am vierten Tage nach der ersten Immunseruminjektion (21. II.) führten die hämolytischen Versuche zu folgenden Ergebnissen: Die Kontrollversuche waren negativ; ebenso der Kälte-Wärmeversuch nach Donath-Landsteiner.

Autolysinversuch:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Versuchshundes (2%)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1 0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Der Parallelversuch mit aktivem eigenem Serum fiel negativ aus.

Isolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0



Isolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2%)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Die Farbe des Serums war blassgelb. Bei zwei vorangehenden Hämolysinversuchen wurden den Hunden etwas grössere Mengen des hämolytischen Serums gegeben. Solange bei denselben Hämoglobinurie und gleichzeitig eine erhebliche Hämoglobinämie bestanden hatte, konnten mit unseren Methoden keine Autolysine nachgewiesen werden. Leider gingen die Hunde, ohne nochmals untersucht werden zu können, zugrunde.

Um festzustellen, ob während des Auftretens der Autohämolysine das Komplement des betreffenden Tieres eine Veränderung erfahren hatte, wurde an dem Tage, an dem die letzten positiven Versuche ausgeführt worden waren, eine Komplementbestimmung vorgenommen. Als Ambozeptor diente inaktiviertes Kaninchenserum, als Komplement das Serum des Versuchshundes, im Kontrollversuch das Serum eines normalen Hundes. 0,05 ccm des aktiven Kaninchenserums löste vollständig 1 ccm einer 5%igen Hundeblutkörperchenaufschwemmung.

Inaktiviertes Kaninchenserum	Blut des Versuchshundes (5%)	Serum des Versuchshundes als Komplement	Hämolyse
0,1	1,0	0,08	vollständig
0,1	1,0	0,05	vollständig
0,1	1,0	0,03	vollständig
0,1	1,0	0,01	0

Das gleiche Resultat wurde erzielt mit dem Serum des Normalhundes als Komplement. Es hatte demnach das Komplement des Versuchstieres weder eine Steigerung noch eine Herabsetzung während der Autolysinbildung erfahren.

Am Tage nach Ausführung der hämolytischen Versuche (22. II.) hatte die Anämie bei dem Hunde einen hohen Grad erreicht.

Wir geben hier der Einfachheit halber die Blutbefunde verschiedener Versuchstage in einer Tabelle wieder:



	22./II.	25./II.	28./II.	2./III. Eiswasser!	4./III.
Hämoglobin	18%	30%	45%	60%	55%
Erythrozyten	1412000	2800000	4040000	2444000	4680000
Leukozyten	84000	38200	40000	20000	15000
Färbeindex	0,6	0,5	0,5	1,2	0,6
Poikilozytose	0	0	0	wurde nicht untersucht	relative Leukozytose
Mikrozyten	viele	wenig	0		
Polynukleäre Leukozyten	90%	84%	86%		
Übergangszellen	3%	0	0		
Megaloblasten (auf 100 Leukozyten ausgerechnet	0	8%	0		
Lymphozyten	4%	10%	12%		
Eosinophile Leukozyten	3%	6%	2%		
Normoblasten (auf 100 Leukozyten ausgerechnet)	8%	117%	31%	20%	ganz spärlich

Die starke Leukozytose, die Bildung von Megaloblasten und der reichen Zahl von Normoblasten war ein deutlicher Ausdruck dafür, mit welchen enormen Anstrengungen das Knochenmark sich der schweren Schädigungen zu erwehren suchte. Nach etwa 16 Tagen hatte das Blut infolge der kräftigen Regeneration wieder den alten Status erreicht.

Die Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung hatte schon am 22. II., also am vierten Tage nach der letzten Immunseruminjektion, wieder zugenommen. Die Lösung war bei 56/4 mittelstark, bei 44/16 vollständig. Am 24. II., dem sechsten Tage nach der letzten Seruminjektion, waren weder Auto- noch Isolysine im Blute nachweisbar. Die Resistenz ergab am 25. II. bei 48/12 die geringste, bei 36/24 völlige Lösung. Dieser Grad der Resistenz blieb bis zum Abschluss des ganzen Versuches der gleiche. Am 25. II. wurden ferner dem Hunde 60 ccm Blut entnommen. Zu 20 ccm gewaschenen Blutkörperchen wurden



10 ccm Aq. dest. gebracht und von dieser Mischung 20 ccm dem Versuchstier intravenös eingespritzt. Am dritten Tag nach dieser Injektion — im Urin wurde kein Blut ausgeschwemmt — fielen alle hämolytischen Proben auf Auto- und Isolysine negativ aus. Nach weiteren drei Tagen, am 1. III., wurde der Versuchshund 40 Minuten lang in Eiswasser gebracht, während der Kälteeinwirkung bekam er einen starken Schüttelfrost. Am darauffolgenden Tage war der Urin rötlich gefärbt und die Blutprobe stark positiv. Im Sediment waren ziemlich reichlich ausgelaugte Erythrozyten. Der Blutbefund an diesem Tage ergibt sich aus der Tabelle. Die Erythrozyten waren um die Hälfte ihrer Zahl gesunken.

Die Resistenzbestimmung ergab, wie oben erwähnt, bei 36/24 völlige Lösung. Autolysine fehlten an diesem Tage vollständig. Isolysine waren jedoch nachzuweisen.

Isolysinversuch a:

Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes	Hämolyse
0,8	1,0	vollständig
0,5	1,0	vollständig
0,3	1,0	0
0,1	1,0	0

Isolysinversuch b:

Inaktiviertes Serum des Versuchshundes	Blut des Normalhundes (2 %)	Serum des Normalhundes als Komplement	Hämolyse
0,8	1,0	0,1	vollständig
0,5	1,0	0,1	vollständig
0,3	1,0	0,1	0
0,1	1,0	0,1	0

Zwei Tage später, d. h. am dritten Tage nach der Kälteeinwirkung, fielen auch diese Versuche negativ aus. Hiermit wurde der Hämolysinversuch abgeschlossen.

Zusammenfassung:

Am dritten Tage nach einer Hämolysininjektion traten bei einem Hunde im Blute Autolysine und



Isolysine auf. Die Resistenz der Blutkörperchen gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung war während dieser Zeit stark herabgesetzt. Das Blut befand sich bereits im Stadium der Regeneration. Die Farbe des Serums war blassgelb.

Nachdem Auto- und Isolysine aus dem Blute verschwunden waren, konnten durch die Einwirkung von Kälte bei dem anämischen Hunde wiederum Isolysine, jedoch keine Autolysine nachgewiesen werden.

Wenn Ehrlich eine Immunitätsreaktion des Organismus, die sich gegen eigene Elemente richtet, als dysteleologisch bezeichnete, so müssen wir dieser Erkenntnis beipflichten. Dennoch ist andererseits wohl verständlich, dass der tierische Organismus, der ein so ausserordentlich feines Reaktionsvermögen einer grossen Zahl fremder, ja sogar arteigener Stoffe gegenüber besitzt, gewisse Abwehrvorrichtungen gegen eigene Zerfallsprodukte unter bestimmten Bedingungen zu bilden vermag. Wir glauben durch unsere Versuche bewiesen zu haben, dass tatsächlich im Blute gegen eigene Zellen gerichtete Immunsubstanzen entstehen können. Zur Erreichung dieses Zieles versetzten wir den tierischen Organismus in einen Krankheitszustand durch Gifte, die vor allem das Blut stark schädigten und auf das Knochenmark, sei es direkt, sei es indirekt, einen Reiz ausübten.

Die von uns gewonnenen Autolysine unterscheiden sich in ihrer Entstehungsweise keineswegs von den uns bisher bekannten Antikörpern des Blutes, die gegen körper**fremdes** Material gebildet werden. Sie bestehen, wie die Hetero- und Isohämolysine, aus einem thermostabilen Ambozeptor und einem thermolabilen Komplement.

Nach unseren Befunden sind die **Autolysine nur kurze Zeit im Blute anzutreffen**; denn der Organismus bildet rasch mannigfache Schutzmassregeln gegen diese oft deletären Stoffe. Zu den Regulationsvorrichtungen gehört in erster Linie die Steigerung der Blutkörperchenresistenz, die sich oft mit dem Verschwinden der Autolysine einstellte. Niemals war während des Auftretens von Autolysinen eine über das normale Mass hinausgehende Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten zu beobachten.

Nach unseren Erfahrungen ist die Resistenzsteigerung unspezifischer Natur; denn sonst müsste ein grösserer Parallelismus zwischen



jeweiliger Resistenzgrösse und Auftreten von Autolysinen zu beobachten gewesen sein, als es nach unseren Ergebnissen der Fall war.

Die öfters negative Autolysinreaktion bei Vorhandensein von Isolysinen und nicht gesteigerter Resistenz führt zu dem Schlusse, dass dem Organismus noch weitere Einrichtungen zum Schutze gegen die Auflösung eigenen Gewebes zur Verfügung stehen. Wir vermuten, dass es sich hierbei um die Bildung von Antiautohämolysinen handelt.

Eine besonders in theoretischer Beziehung wichtige Bedeutung kommt auch dem Nachweis der Isolysine zu. Diese begleiteten fast regelmässig das Auftreten der Autolysine. Sie waren, als an und für sich für den Körper unschädliche Reaktionsprodukte, meist länger im Blute nachweisbar, als die auf die eigenen Zellen gerichteten Immunsubstanzen.

Die Isolysine sind vielleicht nichts weiter als modifizierte Autolysine. Durch diese Anschauung wird die Frage der schon seit Ehrlich bekannten, oft geringen Spezifität künstlich erzeugter Immunsera in ein anderes Licht gestellt.

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Lüdke für die Einführung in das Gebiet der Immunitätsforschung, sowie für die mannigfachen Anregungen, die er mir bei Abfassung der Arbeit gegeben hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Ascoli, Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. Münchener med. Wochenschr. 1901. S. 1239.

Centanni, Über die Autocytopräzipitine. 2. Mitteilung: Untersuchungen über ein Hepatotoxin bei Distomatose. Zentralbl. f. Bakteriologie. Orig.-Bd. 43. 1907.

Donath und Landsteiner, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. 1906.

Dieselben, Weitere Betrachtungen über paroxysmale Hämoglobinurie. Zentralbl. f. Bakteriologie. Orig.-Bd. 45. 1907.

Dieselben, Hämoglobinurie und Hämolyse. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 45.



Ehrlich, P., Über den Rezeptorenapparat der roten Blutkörperchen. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. VIII. Wien 1901.

Derselbe, Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 51/52.

Ehrlich und Morgenroth, Zur Therapie der Lysinwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 1.

Dieselben, Über Hämolysine. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 22. 1900. Nr. 21 u. 31. 1901. Nr. 10 u. 21/22.

Hamburger, Osmotischer Druck und Isonenlehre. Bd. 1 u. 3.

Korschun und Morgenroth, Methodik der Hämolysinuntersuchung. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Nr. 29.

Lüdke, H., Über Zytotoxine mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 30/31.

Derselbe, Zur Kenntnis der Komplemente. Habilitationsschrift. Würzburg 1908.

Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. 1912.

Rössle, R., Fortschritte der Cytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. XIII. Jahrg. II. Abt. 1909.

Sachs, H., Gibt es einheitliche Alexinwirkungen? Berliner klin. Wochenschr. 1902. Nr. 9/10.

Stadelmann, Der Ikterus.

II. Ergebnisse.

Die Typhusschutz-Impfung und ihre Erfolge.

Von Dr. G. Seiffert,
Assistenzarzt der Reserve und Lagerhygieniker, Lager Lechfeld.

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Die ersten Versuche, durch Einverleibung von Typhusbazillen Schutz gegen eine Typhuserkrankung zu schaffen, dürften erfolgt sein in Anlehnung an Arbeiten Pasteurs, der mit abgeschwächten oder abgetöteten Infektionserregern eine Schutzimpfung gegen Hühnercholera, Milzbrand und andere Krankheiten zu erzielen suchte. Diese Versuche, die von mehreren Seiten angestellt wurden, — zu nennen sind Sirotinin (319), Fraenkel und Simmonds (108), Beumer und Peiper (26, 27) — wurden an Tieren zunächst mit lebenden Bazillen gemacht; sie bezweckten, die Tiere von einer nachfolgenden tödlichen Infektion mit Bakterien zu retten.



Es konnte durch Injektion untertödlicher Dosen von Typhusbazillen ein Schutz der Tiere gegen eine letale Dosis unter bestimmten Bedingungen erzielt werden. Beumer und Peiper (27), Brieger, Kitasato und Wassermann (42), Chantemesse und Widal (67) zeigten, dass ebenso wie lebende auch abgetötete Typhusbazillen einen Impfschutz bei Kaninchen und Meerschweinchen hervorrufen können. Weitere Versuche stellten Sanarelli (295) und Bruschettini (46) an. Bei allen Versuchen handelte es sich darum, Tiere, die für eine Spontaninfektion mit Typhus nicht empfänglich sind, und die, auf einer der Typhusinfektion des Menschen keineswegs entsprechenden Art mit verhältnismässig grossen Bazillendosen intraperitoneal infiziert, dann an einer Vergiftung durch Typhusendotoxine eingehen, gegen diese künstliche Infektion zu schützen. Wenn den Forschern wohl sicherlich mehr oder minder bewusst der Gedanke vorschwebte, dieses Verfahren als Schutzimpfung auch bei dem Menschen anzuwenden, so waren die Versuchsbedingungen doch derartig grobe, dass die erhaltenen Resultate nicht ohne weiteres auf eine menschliche Schutzimpfung übertragbar waren.

Beumer und Peiper (27) machten 1891 die ersten Injektionen abgetöteter Typhusbazillen beim Menschen und regten hierdurch die Frage einer Immunisierung des Menschen an. Ihre Versuche, die nur die oben skizzierten, noch wenig beweiskräftigen Vorarbeiten an Tieren als experimentelle Grundlage hatten, fanden geringe Beachtung. Man dürfte berechtigt sein, in Beumer und Peiper die ersten Forscher zu sehen, die mit Bewusstsein eine Typhusschutzimpfung am Menschen vornahmen.

Den Nachweis, dass die Impfung mit abgetöteten Typhusbazillen eine Bildung von spezifischen Schutzstoffen hervorrufe, lieferten Pfeiffer und Kolle (265) in Anlehnung an frühere Versuche Pfeiffers über die Bildung von Bakteriolysinen nach Einverleibung von Choleravibrionen (258). Pfeiffer und Kolle (265) zeigten, dass ebenso wie im Serum von Typhusrekonvaleszenten auch im Serum von mit Typhusbazillen vorbehandelten Tieren spezifische Bakteriolysine auftreten. Hiermit war die Möglichkeit gegeben, den Effekt einer Impfung mit Typhusbazillen auch beim Menschen festzustellen. Pfeiffer und Kolle (265) injizierten daher, nachdem Wright (379) einige Wochen vorher über eine Impfung mit abgetöteten Typhusbazillen am Menschen berichtet hatte, zwei Personen einen Impfstoff aus abgetöteten Typhusbazillen in der ausgesprochenen Absicht, durch diese Impfung einen Schutz gegen die Typhuserkrankung zu erzielen. Sehr bald nach dieser Mitteilung berichtete Wright über zahlreiche Typhusschutzimpfungen, die auf seine Veranlassung in der englischen Kolonialarmee vorgenommen waren. Während die Typhusschutzimpfung in der englischen Armee trotz mannigfacher Widerstände weitere Verbreitung fand und auch bald in Frankreich und Amerika zahlreiche Impfungen vorgenommen wurden, wurde die Typhusschutzimpfung in Deutschland zunächst praktisch nicht angewandt. Erst zur Zeit des südwestafrikanischen Aufstandes fand die Typhusschutzimpfung Anwendung unter den für Südwest bestimmten Truppen auf Grund eines umfangreichen Gutachtens, das Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher (114) über die Typhusschutz-



impfung erstattet hatten. Bis zu Beginn dieses Krieges fand dann die Typhusschutzimpfung, die inzwischen bei den Heeren und besonders den Kolonialtruppen anderer Länder (England, Frankreich, Vereinigte Staaten usw.) eingeführt war, in Deutschland keine grössere Anwendung.

Mit der obligatorischen Durchimpfung des deutschen Heeres gegen Typhus kurz nach Beginn des Krieges gewann die Schutzimpfung für Deutschland besondere Bedeutung und wurde in umfangreichem Masse auch wissenschaftlich bearbeitet. Die literarische Hochflut über die verschiedensten Fragen, die bei Erörterung der Typhusschutzimpfung auftauchten, hat sich inzwischen wieder etwas gelegt; grosse zusammenfassende Veröffentlichungen, in denen die Erfahrungen im deutschen Heere statistisch verarbeitet werden, werden wohl erst längere Zeit nach dem Kriege zu erwarten sein. Es dürfte daher der jetzige Zeitpunkt geeignet sein, die bisher gewonnenen Kenntnisse zusammenzufassen und kritisch zu erörtern. In dieser Arbeit soll der Versuch gemacht werden, an Hand der vorhandenen Literatur ein Bild vom Stande der heutigen Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhusschutzimpfung zu geben. Während manche, in erster Linie rein praktische Fragen in der vorliegenden Literatur fast überreichlich erörtert wurden, standen andere, mehr theoretisch wichtige im Hintergrund. Das Bild, das heute gewonnen werden kann, ist kein einheitliches; im Gegenteil, bei der Arbeit der Zusammenfassung wird man sich bewusst, wie gross noch die Lücken unseres Wissens auf diesem Gebiete sind, wie viele Behauptungen noch als unsicher und ungenügend bewiesen anzusehen sind. Ein Teil der Arbeiten erschwert seine Benutzung sehr dadurch, dass diese auf unrichtigen Anschauungen über das Wesen der Schutzimpfung aufbauen. In der Zusammenstellung wurde aus diesem Grunde nur ein Teil der vorliegenden Literatur, die, soweit es möglich war, in einer Literaturübersicht gesammelt wurde, näher berücksichtigt. An verschiedenen Stellen wurden eigene Beobachtungen und Erfahrungen, die teils bei der Impfung einer sehr grossen Zahl von Kriegsgefangenen, teils durch experimentelle Versuche gewonnen waren, eingeflochten. Da eine ausführliche Veröffentlichung dieses Materials noch aussteht, konnte es der Natur dieser Arbeit nach nur sehr kurz angedeutet werden; der genaue Nachweis wird in späteren Publikationen erbracht werden.

Zunächst sind die der Schutzimpfung zugrunde liegenden Immunitätsgesetze zu besprechen, hierauf die verschiedenen Impfstoffe und ihre Bewertung, dann die Methodik der Impfung, Impfreaktionen und Komplikationen, das Anwendungsgebiet der Schutzimpfung. Im Anschluss hieran ist zu erörtern, wieweit der Erfolg der Impfung nachweisbar ist; der Nachweis ist einmal statistisch und dann aus der Art der Erkrankungsbilder bei infizierten Schutzgeimpften zu führen. Schliesslich wird über die Schwierigkeiten, die durch die Impfung der Typhusdiagnose bereitet werden, zu berichten sein. Es wird nach Möglichkeit versucht werden, aus dem vorliegenden Material ein bestimmtes Urteil über die verschiedenen diskutierten Fragen zu gewinnen.



Immunität und Impfung.

Das Wesen der Immunität, die durch die Schutzimpfung hervorgerufen wird, liegt zum grössten Teil noch in tiefem Dunkel. Trotz der grossen Zahl von Arbeiten, die zur Typhusimpfung vorliegen, darf nicht gesagt werden, dass die Kenntnisse über die sich abspielenden Immunisierungsprozesse und über die Art, wie der Schutz gegen eine Erkrankung erfolgt, erheblich erweitert sind. Es wird noch zahlreicher Untersuchungen bedürfen, um in diesem dunkeln Gebiet Klarheit zu gewinnen. Man darf sich nicht verhehlen, dass die experimentellen Schwierigkeiten ausserordentlich gross sind, dass weiterhin die Verhältnisse, die den ersten Forschern auf diesem Gebiet ziemlich einfach erschienen, in Wirklichkeit recht kompliziert sind.

Die Hauptschwierigkeit bei den experimentellen Untersuchungen liegt darin, dass die Typhusbazillen bei keinem Tiere (mit Ausnahme der menschenähnlichen Affen) eine dem Menschentyphus entsprechende Erkrankung hervorrufen. Die Schutzwirkung, die an Laboratoriumstieren, besonders Meerschweinchen, beobachtet wurde, ist nicht ohne weiteres mit der beim Menschen auftretenden Immunität zu vergleichen, da die Verhältnisse der Infektionsart (meist intraperitoneal) in keiner Weise den natürlichen Verhältnissen entsprechen. Das Studium der Schutzimpfung durch direkten Infektionsversuch ist daher nicht möglich, soweit nicht gelegentliche Beobachtungen an Menschen, die sich mit Typhus infizierten, gewisse Anhaltspunkte geben. Diese mehr zufälligen Befunde ersetzen nicht das gewollte und variierbare Experiment. Man ist daher bei den Untersuchungen über das Wesen der Schutzimpfung in erster Linie auf den Nachweis gebildeter Antikörper angewiesen, in denen man auf Grund der heutigen Anschauungen die Ursache der Immunität erblickt. Hierbei ist aber einmal zu bedenken, dass der Nachweis dieser Antikörper fast durchweg ausserhalb des geimpften Individuums erfolgt, dass man über die Bedeutung und die Wechselwirkung der einzelnen Stoffe im Körper selbst noch sehr im Dunkeln tappt, dass man noch nicht sicher ist, ob man überhaupt alle in Betracht kommenden Antikörper kennt, und schliesslich, dass man noch zu wenig weiss, welche Rolle die lebende Zelle des Körpers bei der Immunität spielt. Tritt man der Frage nach dem Wesen der Immunität gegenüber, so findet man sich vor einer grossen Zahl von Türen, für die man noch keine passenden Schlüssel hat. Hier steht man durchaus noch am Anfang der Forschung.

Die durch die Schutzimpfung hervorgerufene Immunität kann eine humorale, eine zelluläre oder eine aus beiden kombinierte sein. Unter der humoralen Immunität wären diejenigen Reaktionen zu verstehen, die der Körper dank der ihm in den Körpersäften, in erster Linie im Serum, zur Verfügung stehenden Schutzstoffe gegen eine Typhusinfektion auszulösen vermag. Die zelluläre Immunität ist in der Eigenschaft bestimmter Gruppen von Körperzellen, eine Schutzwehr gegen die Infektion zu bilden, begründet. Vollkommen scharf ist die Trennung beider Immunitätsformen nicht durchzuführen, da zweifellos die bei der humoralen Immunität wirksamen und z. B. im Serum kreisenden Schutzstoffe durch Zellen, die dem Einfluss einer Antigenwirkung aus-



gesetzt waren, gebildet werden. Streng genommen wäre daher die humorale Immunität als eine besonders charakterisierte Abart der zellulären Immunität aufzufassen. Die zelluläre Immunität, die ohne Zweifel besteht — bei der Abwehr der exanthematischen Krankheiten spielt sie z. B. eine schon länger erkannte, sehr wichtige Rolle — ist in ihrem Wesen noch zu wenig bekannt und nicht genügend erforscht. Es ist deshalb nichts Bestimmtes darüber zu sagen, ob und wie weit sie bei der Typhusschutzimpfung in Wirkung tritt. Man müsste sich in erster Linie ihren Abwehrpunkt im Intestinaltraktus vorstellen, wo die zelluläre Immunität das Eindringen des Infektionserregers in die Darmwand verhindert. Die zelluläre Immunität scheint an dieser Stelle von Wichtigkeit zu sein, sie dürfte ihren Hauptort in den Lymphdrüsen des Darmes haben. Nach eigenen, noch nicht abgeschlossenen Versuchen lassen sich in dieser Richtung Beweise für das Vorhandensein zellulärer Immunitätsreaktionen unter bestimmten Bedingungen erbringen; es hat aber nach den bisherigen Ergebnissen den Anschein, als ob diese Art der Immunität nur in unerheblichem Grade durch die Schutzimpfung hervorgerufen wird. Auf Grund der eigenen Erfahrungen steht die Erzeugung einer zellulären Immunität bei der Typhusschutzimpfung anscheinend im Hintergrund. Dagegen scheint die humorale Immunität von besonderer Bedeutsamkeit zu sein. Sie ist auch bisher fast allein bei der Erforschung der sich bei der Typhusschutzimpfung abspielenden Immunitätsvorgänge näher studiert worden. Die wenigen Untersuchungen über zelluläre Immunität sind in bezug auf die Typhusschutzimpfung meist rein spekulativer Art und basieren noch zu wenig auf experimentell durchgearbeiteter Basis, sodass ihre Erörterung hier unterbleiben kann; diese Frage müsste zudem in einem weiteren Umfange besprochen werden, wie es hier möglich ist.

Hier werden nur die Ansichten, die sich in bezug auf humorale Immunitätsvorgänge gebildet haben, zu erörtern sein. Die Schutzimpfung gegen Typhus muss im Rahmen der parenteralen Einverleibung körperfremden Eiweisses betrachtet werden. Wie sich gegen körperfremdes Eiweiss überhaupt Antikörper, die sich bei verschiedenen Versuchsanordnungen in verschiedenster Weise äussern, bilden, so spielt sich auch bei der Typhusschutzimpfung ein entsprechender Vorgang ab. Als Antigen kommt das Typhusbazilleneiweiss in Frage. Das bei der Impfung wirksame Typhusbazilleneiweiss ist an den Bazillenkörper gebunden. Bisher ist es unbewiesen und auch wohl mit Sicherheit als ausgeschlossen zu betrachten, dass die Typhusbazillen in ähnlicher Weise wie die Diphtherie- und Tetanusbazillen ein Toxin sezernieren, das ein bei der Schutzimpfung wirksames Antigen darstellt. Die Annahme von R. Kraus (172a) und Arima (5a), dass es ein echtes Typhustoxin gibt, muss nach dem heutigen Stande der Wissenschaft angezweifelt werden. Alle Versuche, die in dieser Richtung angestellt wurden, sind gescheitert und man darf von vornherein allen weiteren, sich in dieser Richtung bewegenden Versuchen mit grösstem Misstrauen begegnen. Da ein lösliches, echtes Typhustoxin nicht gebildet wird, ist mit Impfstoffen, die analog einem Diphtherietoxin hergestellt werden, nichts zu erreichen. Im Gegensatz zu einem sezernierten Toxin, einem Exotoxin, stehen die Endotoxine, die beim Zerfall der Bazillen-



körper frei werden. Diese Endotoxine, die aus dem Körpereiweiss der Bakterien bestehen, finden sich auch bei den Typhusbazillen. In einer Kultur können Typhusbazillen zugrunde gehen und die Endotoxine aus den toten Bazillenkörpern in das Nährmedium übergehen. Die Anwesenheit dieser nicht durch Sekretion, sondern Zerfall der Typhusbazillen gebildeten Endotoxine dürfte zur fälschlichen Annahme der Anwesenheit echter Typhustoxine geführt haben. Die Endotoxine sind aus den Typhusbazillen durch verschiedenste Methoden, z. B. Extraktion, Autolyse gewinnbar. Man kann die Endotoxine durch geeignete Massnahmen soweit aus den Bazillenkörpern entfernen, dass der Bazillenrückstand fast keine Antikörperbildung mehr auslöst (Pfeiffer und Bessau [261]). Mit den Endotoxinen, über deren Natur nichts Genaues bekannt ist, lässt sich dagegen die Bildung spezifischer Antikörper auslösen. Man darf zu der Annahme berechtigt sein, dass die Endotoxine der Typhusbazillen in allererster Linie als wirksames Antigen bei der Schutzimpfung in Frage kommen (Pfeiffer und Bessau [260]). Die Endotoxine stellen bei der Typhusschutzimpfung gleichzeitig das immunisierende und toxische Prinzip dar. Es steht aber noch nicht vollkommen fest, ob allein die Endotoxine und nicht auch noch andere in den Bazillenkörpern enthaltene Eiweissstoffe für die Schutzimpfung von Wichtigkeit sind. Solange diese Frage nicht geklärt ist, dürfte es vorteilhaft sein, nicht die Endotoxine, sondern den gesamten Bazillenleib bei der Impfung zu verwenden, da man dann sicher geht, jeden Stoff der Typhusbazillen, der als Antigen bei der Schutzimpfung von Bedeutung ist, dem menschlichen Körper einzuverleiben. Auf Grund dieser Erwägungen erscheinen heute die Vollbakterien als bestes Antigen.

Unter dem Einfluss der Impfung bilden sich im Körper Antikörper, die in verschiedener Richtung ihre Wirksamkeit äussern. An erster Stelle sind die Bakteriolysine zu nennen. Nach den Untersuchungen Pfeiffers und Kolles (265) bilden sich die Bakteriolysine im Verlaufe einer Typhuserkrankung. Pfeiffer und Kolle konnten zeigen, dass die Bakteriolysine auch regelmässig nach der Schutzimpfung auftreten. Beide Autoren nahmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, dass die Bakteriolysine die Ursache des Schutzes wären. Wright und seine Schule konnten den Nachweis liefern, dass unter dem Einfluss der Schutzimpfung der opsonische Index des Blutes erheblich stieg, und wiesen den Opsoninen eine wichtige Rolle bei der durch die Impfung hervorgerufenen Immunität zu. Neben diesen Antikörpern konnten Agglutinine, komplementbindende und bakterizide Stoffe nach der Schutzimpfung gefunden werden. Präzipitine treten ebenfalls nach eigenen Untersuchungen bei der Typhusschutzimpfung auf. Daneben seien hier noch Serumveränderungen im Verlauf der Schutzimpfung erwähnt, die ihrem Wesen nach dunkel und unerklärbar sind. Verfasser (311) zeigte, dass das inaktive Serum des gesunden Menschen das Wachstum der Typhusbazillen hemmt im Gegensatz zum Serum für Typhus nicht empfänglicher Tiere, in dem das Wachstum der Typhusbazillen begünstigt wird. Unter dem Einfluss der Schutzimpfung wird diese Eigenschaft des menschlichen Serums nach noch unveröffentlichten Versuchen umgestimmt; das inaktive Serum eines Schutzgeimpften nimmt die wachstumsbegünstigenden Eigenschaften eines Tierserums an.

Antitoxine lassen sich bei Schutzgeimpften nicht nachweisen; ihre Bildung ist auch nicht zu erwarten, da es keine echten Typhustoxine gibt.

Welche Rolle spielen nun die verschiedenen Antikörper bei der Schutzimpfung? Hier stösst man auf Schwierigkeiten, die eine eindeutige Antwort zurzeit noch unmöglich machen. Zunächst dürfte es nicht als allgemein bewiesen gelten, dass die verschiedenen Antikörper tatsächlich verschiedene Stoffe darstellen; man kann auch annehmen, dass der Nachweis der verschiedenen Antikörperreaktionen nicht auf das Vorhandensein verschiedener Stoffe, sondern nur eines Körpers, der sich bei den einzelnen Versuchsanordnungen verschieden äussert, schliessen lässt. Nach allgemein biologischen Erfahrungen lässt es sich a priori nicht erwarten, dass die sonst in ihren Einrichtungen sehr sparsame Natur hier so verschwenderisch eine grosse Zahl von differenten Antikörpern bilden sollte. Die Wahrscheinlichkeit, die sich auch teilweise schon durch das Experiment stützen lässt, scheint dafür zu sprechen, dass auch bei der Typhusschutzimpfung ein Antikörper oder eine miteinander sehr nahe verwandte Gruppe von Antikörpern gebildet wird, deren Wirksamkeit auf verschiedene Weise gezeigt werden kann. Es dürfte nicht ganz von der Hand zu weisen sein, dass es sich bei der Schutzimpfung ebenso wie bei jeder anderen parenteralen Eiweisseinverleibung darum handelt, dass eine Umstimmung des Körpers in der Richtung erfolgt, dass er die Fähigkeit erlangt, das körperfremde Eiweiss schnell abzubauen und aus dem Körper zu entfernen. Diese Ansicht wird auch von Pfeiffer und Bessau (263) in gewissem Grade vertreten, die annehmen, dass bei der Bakteriolyse die Endotoxine in ihre nicht toxischen Bruchstücke zerlegt werden. Diese Frage muss heute als wahrscheinlich, aber noch unentschieden angesehen werden. Steht man auf dem angedeuteten Standpunkt, so wird man die vorwiegende Bedeutung einer bestimmten Antikörperreaktion von der Hand zu weisen haben, man wird aber nicht umhin können, bestimmte Eigenschaften des Serums als bedeutungsvoll zum Nachweis der durch die Schutzimpfung hervorgerufenen Immunität anzusehen. Dies hätte in erster Linie von der bakteriolytischen Fähigkeit des Serums Schutzgeimpfter zu gelten. Die Bakteriolyse ist einer der ersten sichtbaren Schritte, die der Körper macht, um die eingedrungenen Typhusbazillen zu vernichten. Der Zerfall des Bazillenkörpers allein wird aber ohne Zweifel nicht das Endziel der Bakteriolyse sein, sie wird weiterschreiten, bis das Bazilleneiweiss soweit abgebaut ist, dass es ungiftig geworden ist und aus dem Körper entfernt werden kann. Letztere Vorgänge lassen sich aber im Experiment noch nicht nachweisen. Als ein deutliches Phänomen einer Impfimmunität wird daher der Bakteriolysingehalt im Serum Schutzgeimpfter gelten dürfen. Die Bakteriolyse ist nicht die Ursache, sondern nur ein unserer Beobachtung zugänglicher Teilvorgang der Schutzwirkung. Als solcher hat aber die Bakteriolyse für die Bewertung der vorhandenen Schutzkraft Bedeutung. Während früher Pfeiffer und Kolle in der Bakteriolyse das Wesen der Immunität erblickten, scheint Pfeiffer nach Bessau (24) diese Ansicht aufzugeben und auch in der Bakteriolyse nur einen Massstab des durch die Impfung hervorgerufenen Schutzes zu sehen. Für die übrigen Antikörper dürfte es ebenfalls wohl gelten,



dass sie dem Untersucher Teile des Immunitätsprozesses zeigen, mögen sie auch in ihrer praktischen Wirksamkeit voneinander grösste Abweichungen zeigen. Nach den bisherigen Erfahrungen kann man in ihnen keinen entsprechend genauen und sicheren Massstab für die Immunität sehen wie in den Bakteriolysinen des Serums. Welche Rolle sie im einzelnen bei der Schutzwirkung im Körper spielen, ist noch unsicher.

Wenn man in dem Wesen der Schutzwirkung eine Zerstörung und damit eine Entgiftung des Typhusbazilleneiweisses sieht, so wird man sich zu fragen haben, ob die Schutzwirkung der Impfung sich nur gegen die in den Körperkreislauf eingedrungenen Typhusbazillen richten wird, oder wieweit sie wirksam ist gegen etwaige, im Darminhalt vorhandene Typhusbazillen. Man wird sich also die Frage vorlegen müssen, schützt die Impfung nur gegen eine Typhuserkrankung oder kann sie auch gegen eine Typhusinfektion schützen. Ein Schutz gegen eine Typhusinfektion besteht zweifellos insoweit nicht, als die Typhusbazillen in den Darm eindringen und aus ihm ausgeschieden werden können. Die bisherigen Untersuchungen über die Ausscheidung von Typhusbazillen bei sicher infizierten Schutzgeimpften sind noch zu gering, um ein Urteil zu gewinnen, ob die Typhusbazillen sich längere Zeit im Darm Schutzgeimpfter halten können, ohne besondere Erscheinungen hervorzurufen. Untersuchungen an Choleraschutzgeimpften haben zeigen können, dass gesunde Geimpfte in nicht unerheblicher Menge Choleravibrionen ausscheiden. Diese vorübergehende Infektion des Darmes dürfte auch bei Typhusschutzgeimpften eintreten. Eine Abtötung der Typhusbazillen im Darm erfolgt nicht; es kann im Gegenteil in Analogie zu den Choleravibrionenbefunden angenommen werden, dass auch eine Vermehrung der Typhusbazillen im Darm Schutzgeimpfter stattfindet. Das Auftreten von Dauerausscheidern unter Schutzgeimpften dagegen erscheint unwahrscheinlich, da die Bazillen der Dauerausscheider meist nicht ihre — wenn man so sagen darf — Heimat im Darm, sondern in der Gallenblase haben und dorthin nicht nur vom Darm, sondern auf dem Umwege über den Blutkreislauf gelangen. Durch die Schutzimpfung wird den Typhusbazillen letzterer Weg sehr erschwert, vielleicht ganz unmöglich gemacht. Eine Ansiedlung der Typhusbazillen, in der Darmschleimhaut Schutzgeimpfter, die von pathologischen Veränderungen begleitet sein kann, scheint nach einigen Sektionsberichten, wo Typhusgeschwüre im Darm ohne Allgemeinerkrankungen nachgewiesen wurden, nicht unmöglich. Die Typhusschutzimpfung dürfte nicht in der Lage sein, eine Infektion des Schutzgeimpften mit Typhusbazillen zu verhindern.

Anders steht es mit der Typhuserkrankung. Die Typhuserkrankung erklärt sich in ihrer Hauptsache durch eine Endotoxinwirkung auf den Körper; die relativ wenigen im Kreislauf vorhandenen Bakterien spielen an sich keine erhebliche Rolle bei der Erkrankung. Man kann annehmen, dass dauernd von der Infektionsstelle Typhusbazillen in den Körper gelangen und hier einem Zerfall unterworfen werden. Ohne Zweifel kommt es im Serum jedes Typhuskranken zu einer partiellen Bakteriolyse; diese Annahme wird dadurch, dass fast jedes menschliche Serum gewisse Mengen von Bakteriolysinen enthält, wahr-



scheinlich gemacht. Durch diese partielle Bakteriolyse erfolgt eine dauernde Endotoxinüberschwemmung des Körpers. Da der Körper keine hinreichende Kraft besitzt, die Endotoxine schnell zu unschädlichen Spaltprodukten abzubauen, können die Endotoxine an die für sie empfindlichen Zellgruppen herantreten, sie in noch unbekannter Weise schädigen und hierdurch die Krankheitssymptome auslösen. Die Zufuhr der Endotoxine erfolgt bei der Typhuserkrankung kontinuierlich. Während der Krankheit gewinnt der Körper langsam die Fähigkeit, in ihn neu eintretende, noch nicht an Zellen gebundene Endotoxine unschädlich zu machen, abzubauen, was sich gleichzeitig in der Steigerung des Bakteriolysingehaltes bemerkbar macht. Ist diese Fähigkeit des Körpers dahin gekommen, jedes freie Endotoxin sofort zu vernichten, so hört die giftige Wirkung des Endotoxins auf die Körperzellen auf und hiermit beginnt der Heilungsprozess. Besitzt oder erwirbt ein Körper vor einer Infektion die Fähigkeit, Endotoxine genügend rasch abzubauen, so treten diese nicht mehr in ihm in Wirksamkeit; die Erkrankung bleibt aus. Das Auftreten der Bakteriolysine bei der Schutzimpfung dürfte ein Beweis dafür sein, dass im Verlauf der Impfung die Bildung derartiger endotoxinabbauender Stoffe im Serum erfolgt. Man hätte sich die Wirksamkeit der Schutzimpfung dann in folgender Weise zu erklären. Ein schutzgeimpftes Individuum kann sich mit Typhusbazillen infizieren. Dringen diese in den Körper ein, so unterliegen sie zunächst einer durch die Impfung verstärkten Bakteriolyse; die nun auftretenden Endotoxine werden aber sofort dank der durch die Impfung erworbenen Fähigkeit weiter zu ungiftigen Spaltprodukten abgebaut und kommen gar nicht dazu, eine Wirkung auf die Zellen des Körpers auszuüben. Der Effekt der Schutzimpfung ist in erster Linie oder vielleicht sogar ganz allein in einem schnellen Unschädlichmachen der Endotoxine durch Abbauprozesse zu suchen. Hierfür sprechen auch die Befunde, dass eine Typhuserkrankung bei Schutzgeimpften durchschnittlich unter leichten Erscheinungen verläuft, die dadurch charakterisiert sind, dass die toxischen Allgemeinerscheinungen besonders des Zentralnervensystems fehlen. Man hat es bei der Typhusimmunität nicht mit einer Toxinbindung, sondern einem Endotoxinabbau zu tun. Experimentell sind die Ansichten über die Wirkung der Schutzimpfung bisher noch zu unvollkommen gestützt, um Punkt für Punkt einen exakten Beweis erbringen zu können. Das skizzierte Bild dürfte sich aber ohne Schwierigkeiten in den Rahmen der augenblicklichen Immunitätsanschauungen einfügen und könnte vielleicht einen heuristischen Wert besitzen, um das Dunkel, das bisher noch über dem Wesen der Typhusschutzimpfung liegt, zu erhellen.

Der Impfstoff.

Zur Typhusschutzimpfung wird ein aus Typhusbazillen hergestellter Impfstoff benutzt; eine Schutzimpfung gegen Typhus mit anderen Bakterienarten, besonders den Typhusbazillen nahestehenden Stämmen, wurde, soweit bekannt ist, nicht versucht, darf auch als sehr wenig aussichtsvoll angesehen werden, da die Bildung der Schutzstoffe bei der Typhusimpfung eine spezifische ist und sein muss.

Ursprünglich wurde verlangt, dass der zu Impfstoffen zu verwendende Typhusstamm möglichst grosse Virulenz besitzen soll (Pfeiffer und Kolle [265], Wright [369]). Die Feststellung der Virulenz erfolgte im Tierversuch durch Auswertung der tödlich toxischen Grenze bei intraperitonealer Infektion von Meerschweinchen. Ein sicherer Beweis, dass die Tiervirulenz der Menschenvirulenz parallel geht, ist nicht geliefert. Frisch aus Typhusfällen gezüchtete Stämme wurden bisweilen zur Impfstoffherstellung benutzt; auch hier ist es unsicher, ob die Menschenvirulenz der verwandten Stämme im Verlauf der Fortimpfung auf künstlichen Nährböden sich nicht ändert. Bisher ist auch aus den praktischen Ergebnissen der Schutzimpfung nicht erkennbar, ob tatsächlich die Virulenz der Stämme für eine stärkere Wirksamkeit des Impfstoffes von Bedeutung ist.

Wesentlich wichtiger ist anscheinend die Fähigkeit des Stammes, eine gute Bildung von Antikörpern auszulösen. Nicht alle Typhusstämme sind in dieser Richtung vollkommen gleichwertig. Es wird demnach nötig sein, unter möglichst gleichen Bedingungen verschiedene Stämme zu untersuchen, wiweit sie die Bildung von Antikörpern begünstigen. Die Versuche dürften an Kaninchen (Verwendung gleichalteriger und grosser Tiere möglichst einer Rasse, Injektion gleicher Bakterienmengen und gleichmässige Auswertung des Bakteriolysingehaltes an Meerschweinchen, ev. auch anderer Antikörper unter Berücksichtigung der individuellen Tierverschiedenheiten) anzustellen sein. Neben einer guten Fähigkeit, eine Antikörperbildung auszulösen, ist weiterhin erforderlich, dass die Reaktionsbreite der gebildeten Antikörper verschiedenen Typhusstämmen gegenüber möglichst gross ist. Hierbei dürfte es nötig sein, den Bakteriolysingehalt eines immunisierten Individuums (am besten eines schutzgeimpften Menschen) gegenüber verschiedenen Typhusstämmen im Meerschweinchenversuch festzustellen. Wassermann (361) wies darauf hin, dass das Rezeptorenbindungsvermögen des Stammes von grosser Wichtigkeit wäre. Die Auswahl der Stämme nach dieser Richtung erfolgt in der Art, dass die Bindung der Immunkörper in einem Typhusimmunserum durch die verschiedenen Stämme quantitativ bestimmt wird. Bei der Untersuchung sind Stämme verschiedenster Herkunft zu berücksichtigen, bei Einzelepidemien ev. die diese Epidemien hervorrufenden Stämme. In den meisten Fällen wird letztere Prüfung nicht durchführbar sein, da die Impfung mit derartig geprüften Stämmen meist zu spät kommen würde. Unbedingt notwendig dürfte letzteres auch nach den bisherigen Erfahrungen nicht sein.

Wiederholt wird die Verwendung mehrerer Stämme zur Impfstoffherstellung empfohlen. Da die Wahrscheinlichkeit, dass die oben erwähnten Forderungen von mehreren Stämmen mit grösserer Sicherheit erfüllt werden können, wächst, wäre gegen die Verwendung mehrerer Stämme, gegen die Herstellung eines polyvalenten Impfstoffes, kein Bedenken zu erheben. Es wäre zu erwarten, dass polyvalente Impfstoffe Schutzkörper von besonderer Reaktionsbreite erzeugen. Es mögen die leicht überwindlichen Einwände der Schwierigkeit gleichmässiger Mischung und Reinhaltung verschiedener Kulturen usw. bei der praktischen Darstellung der Impfstoffe nicht unerwähnt bleiben. Bisher



konnte noch nicht mit Sicherheit gezeigt werden, dass die Verwendung mehrerer Stämme den Impfstoff verbessert; da sich der monovalente Impfstoff bewährt hat, ist zurzeit eine Notwendigkeit, mehrere Stämme zur Impfstoffdarstellung zu benützen, nicht unbedingt gegeben.

Als Nährboden kommt Agar oder Bouillon in Frage. Während Wright seinen Impfstoff aus Bouillonkulturen darstellte, benutzten Pfeiffer und Kolle hauptsächlich aus der Erwägung heraus, dass die Dosierung der Impfstoffmenge sicherer und die Reinheit der Kultur besser festzustellen ist, Agarkulturen. Augenblicklich werden zumeist Agarkulturen benutzt. Die Verwendung der Agarkulturen dürfte auch deswegen mehr zu empfehlen sein, da hierbei eine Einverleibung von Eiweissen etc., die aus dem Nährboden stammen und an sich eine Reaktion bei der Injektion auslösen können, fast vollständig ausgeschaltet wird. Fornet (102) will durch Verwendung der Langendorfschen Salzlösung als Nährboden einen besonders eiweissarmen Impfstoff gewinnen. Bei der Herstellung der Agarnährböden kann Fleisch oder Fleischextrakt ohne Schaden durch Hefe ersetzt werden. Verwendung von Drigalkinährböden ist zu empfehlen, da das Aufkommen verunreinigender Keime sehr verhindert wird; für die Praxis dürfte sich seine Verwendung vielleicht zu teuer stellen.

Das Alter der Kulturen ist durchschnittlich 18—24 Stunden. Wright benutzte anfangs 10—21 Tage alte Kulturen. Der Impfstoff stellt eine Kulturabschwemmung dar, soweit keine Bouillonkulturen verwandt werden. Die Bakterien werden durchweg mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, nur bei besonderen Darstellungsmethoden werden andere Abschwemmungsmittel verwandt.

Als Impfstoff wurden tote und lebende Bazillen verwandt. Die Abtötung der Bazillen erfolgt durch Hitze oder chemische Mittel. Zumeist wird die Abtötung durch Hitze angewandt. Die Bakterienaufschwemmung wird in einem Wasserbad bei konstanter Temperatur belassen, bis die Abtötung erfolgt ist; sehr unterstützt wird der Abtötungsvorgang durch Schütteln der Bakterienaufschwemmung im Wasserbad. Bei der Abtötung durch Hitze ist es notwendig, dass die Abtötung vollkommen sicher erfolgt, dass aber die Wärme nicht zu hoch ist und zu lange andauert. Wright benutzte ursprünglich zur Abtötung einen Temperaturgrad von 60° 10—15 Minuten lang nach vollkommener Durchwärmung auf diese Temperatur. Pfeiffer und Kolle töteten die Bazillen zuerst durch Erhitzen bei 56° mehrere Stunden, später $1^1/_2$ Stunden lang (Hetsch und Kutscher [114]). Harrison (134), Leishman (184) erhitzten Bouillonkulturen bei 53° eine Stunde lang. Der amerikanische Impfstoff (Russell [281]) wird durch einstündiges Erhitzen auf 56° unter Schütteln erhalten. Chantemesse, der früher eine Abtötungstemperatur von 100° verwandte, benutzte ebenfalls diese Abtötungsweise. Nach Wright (369) rufen auf 72° erhitzte Bakterien bakteriolytische Stoffe nicht mehr hervor, da das Bakterieneiweiss bei dieser Temperatur koaguliere. Nach Ansicht von Harrison wird der Impfstoff durch Erhitzen auf höhere Temperaturen wie 65° in seiner Wirksamkeit geschädigt. Gekochte Bakterien sollen nach den



Versuchen von Vincent (354) die Bildung von Antikörpern nicht ermöglichen.

Die Impfreaktion scheint mit fallender Erhitzungstemperatur abzunehmen. Nur eine Beobachtung (M. Wassermann [360]), die nicht auf hinreichend grossem Material aufgebaut ist, spricht dagegen. Weichardt (363) glaubt, dass das Bazilleneiweiss durch Erhitzen bei höheren Temperaturen so stark verändert wird, dass es nach der Injektion an das Verdauungs- bzw. Abbauvermögen des subkutanen Gewebes stärkere Anforderungen stellt wie gar nicht oder gering erhitztes bazilläres Eiweiss. Diese erhöhten Anstrengungen des subkutanen Gewebes, das Bazilleneiweiss abzubauen, rufen bei den höher erhitzten Impfstoffen entsprechend stärkere Reaktionen hervor.

Es wird sich daher empfehlen, zur Abtötung die niedrigste Temperatur und die gerade genügende Dauer der Hitzeeinwirkung zu benutzen, da bekanntlich auch bei niedriger, aber längerdauernder Erwärmung gewisse Eiweissveränderungen, die die Impfreaktion beeinflussen können, stattfinden. Bislang sind diese Veränderungen des Typhusbazilleneiweisses und ihr Einfluss auf den Impfstoff zwar noch nicht genügend erforscht; da man aber durch die Erhitzung nur die Abtötung der Typhusbazillen erreichen will, soll schon im Interesse einer milderen Impfreaktion jede Hitzeeinwirkung, die stärker wie unbedingt nötig ist, vermieden werden.

Löffler (198) verwandte ein getrocknetes Bakterienpulver, das er zur Abtötung der Bakterien auf 120° erhitzte. Nach Friedberger und Moreschi (113) ist ein derartiger Impfstoff dem nach Pfeiffer-Kolle bereiteten gleichwertig.

Eine Abtötung der Typhusbazillen durch ultraviolette Strahlen wurde von Rénaud empfohlen.

Unter den chemischen Abtötungsmethoden muss zunächst das vielfach angewandte Verfahren Vincents (350), die Typhusbazillen durch Ätherdämpfe zu töten, genannt werden. An weiteren chemischen Abtötungsmitteln wurden empfohlen Jod (Ranque und Sénez [316]), Harnstoff, Galaktose. Letztere Impfstoffe haben anscheinend keine praktische Anwendung gefunden. Semple und Matson (315) empfahlen als bestes Abtötungsmittel Phenol in 0,5 %iger Lösung; dieser Vorschlag wurde auch von Kisskalt (161) wiederholt. Fischer, Bitter und Wagner (99) lösten die Typhusbazillen in Salzsäure auf und neutralisierten mit Natronlauge. Bassenge und Mayer (13) zertrümmerten die Bazillenleiber nach dem Beispiel Macfadyens in flüssiger Luft und benützten das Filtrat.

Von verschiedenen Seiten sind Typhusbazillenextrakte zur Impfung vorgeschlagen worden. Das Prinzip besteht bei einem Teil der Impfstoffe darin, dass lebende Bazillen in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei Bruttemperatur der Autolyse überlassen wurden, worauf eine Filtration oder Abtötung der lebenden Bazillen erfolgt. Conradi (69a) schwemmte Agarkulturen in Kochsalzlösung ab und hielt die Aufschwemmung zwei Tage bei 37,5°. Hierauf wurde das Autolysat durch Berkefeldfilter geschickt. Sehr ähnlich ist die Methode Brieger und



Mayers (43); letztere konnten zeigen, dass die Autolyse nur bei höherer Temperatur in stärkerem Grade erfolgt. Vincent (345) autolysiert die Typhusbazillen bei 37° und tötet die überlebenden Bakterien durch Schütteln mit Äther ab. Sein Impfstoff ist polyvalent. Besredka (17) benutzt wässerige Extrakte aus bei 60° abgetöteten und nachher getrockneten Typhusbazillen; an Stelle der Kochsalzlösung verwandte er auch zur Extraktion normales Pferdeserum. Neisser und Shiga (237) hielten ebenfalls abgetötete Kulturen zwei Tage bei 37°, filtrierten aber dann die Aufschwemmung durch Reichelkerzen und erhielten in dem Filtrat zur Immunisierung geeignete sog. freie Rezeptoren der Typhusbazillen. Wassermann (361) modifizierte die Methode Neisser-Shigas, indem er die Typhusbazillen in destilliertem Wasser aufschwemmte, in ähnlicher Weise extrahierte und filtrierte, dann aber das Filtrat zu einem Impfpulver eintrocknete. Schüttelextrakte benutzten Brieger und Mayer (43) als Impfstoff, sie schüttelten die Typhusbazillenaufschwemmungen 24 Stunden lang bei 25° und filtrierten durch Filterkerzen. Johan (153) wusch die abgetöteten Typhusbazillen dreimal in Kochsalzlösung und injizierte die gewaschenen Bazillen.

Verschiedentlich wurden chemische Mittel zur Extraktion empfohlen; diese Stoffe wurden so gut wie gar nicht praktisch nachgeprüft. Zu erwähnen wäre das Aussalzungsverfahren mit Ammoniumsulfat und folgender Autolyse (Brieger), Verwendung von Antiformin (Tsuzuki), Salzsäure (Bergell und Meyer), Glyzerin (Leishman, Harrison u. a.), Lezithin (Bassenge u. a.). Die Einwirkung von Fermenten (Pepsin) wird von Gottstein versucht. Über Immunisierung mit Aggressinen berichtet Bail, er spritzte Meerschweinchen mit Typhusbazillen intraperitoneal und verwandte das zentrifugierte Exsudat nach Abtötung der Bazillen. Fornet (102) beimpft eine Nährsalzlösung nach Langendorfer mit Typhusbazillen, tötet die Bazillen bei 55° und dialysiert zur Entfernung der Peptone.

Neben abgetöteten Bazillen wurden mehrfach lebende Bazillen zur Impfung verwandt, da die subkutane Applikation von Typhusbazillen in geringeren Dosen bekanntlich zu keiner Typhuserkrankung beim Menschen führt.

Als erster verwandte Castellani (45) lebende Typhusbazillen, die er durch einstündiges Erhitzen auf 50° in ihrer Virulenz abgeschwächt hatte, zur Impfung. Metschnikoff und Besredka (226) impften Schimpansen mit lebenden (auch virulenten) Typhusbazillen erfolgreich. Der Impfstoff nach Besredka (20) besteht aus lebenden Typhusbazillen, die sensibilisiert werden, indem man sie mit einem Typhusimmunserum vorbehandelt, um ihnen ihre Giftwirkung zu nehmen.

Die besprochenen Impfstoffe sind nach dem Prinzip ihrer Darstellung in folgender Tabelle aufgeführt.



Tabelle der verschiedenen Typhus-Impfstoffe.

Der Impfstoff besteht aus:			Darstellungsweise:	Autoren:
ab-getöteten Bazillen.		abgetötet durch:	Hitze:	
	1		von 60°, 1–11/2 Stunden, Agarkultur	Pfeiffer-Kolle.
	2		„ 60°, 10–15 Min., Bouillonkultur (Zeit berechnet nach Erwärmung auf 60°)	Wright.
	3		„ 53°, 1 Stunde, Bouillonkultur	Leishman.
	4		„ 56°, 1 Stunde, Agarkultur	Russell.
	5		„ 55°, 1 Stunde, Langendorffsche Salzlösung, nachher Dialyse	Fornet.
	6		„ 56°, 1 Stunde, Agarkultur, dann Bakterien waschen, Bakterienkörper verwenden	Johan.
	7		„ 120°, 1 Std., Bakterientrockenpulver	Löffler.
			Chemische Mittel:	
	8		Äther	Vincent.
	9		Phenol	Semple u. Matson, Kisskalt.
	10		Jod	Ranque u. Sénez
	11		Harnstoff	Levy, Blumenthal u. Marxer.
	12		Galaktose	
	13		Salzsäure	Fischer, Bitter u. Wagner.
	14		Ultraviolette Strahlen	Renaud.
lebenden Bazillen.	15		vollvirulent	Metschnikoff u. Besredka.
	16		abgeschwächt durch Erwärmen (50°)	Castellani.
	17		sensibilisiert mit Immunserum	Besredka.
Bakterien-extrakten.		extrahiert durch:	Autolyse	
	18		ohne folgende Erhitzung, Bakterien entfernt durch Filtrieren	Brieger, Mayer u. Conradi.
	19		ohne folgende Erhitzung, Abtötung durch Äther	Vincent.
	20		nach vorheriger Abtötung	Besredka.
	21		„ „ „ , Bakterien entfernt durch Filtration	Neisser u. Shiga.
	22		nach vorheriger Abtötung Bakterien entfernt durch Filtration, Impfstoffe eingetrocknet	Wassermann.
	23		nach vorheriger Abtötung Bakterien entfernt durch Filtration, Aussalzung mit Ammoniumsulfat und Filtration	Brieger.
			Schütteln	
	24		Bakterien entfernt durch Filtration	Brieger und Mayer.
			Flüssige Luft	
	25		Zertrümmern der Bakterienleiber, Filtration	Bassenge und Mayer. Maxfayden.
			Chemische Mittel:	
	26		Antiformin	Tsusuki.
	27		Lecithin	Bassenge.
	28		Glycerin	Leishman.
	29		Pepsinverdünnung	Gottstein.
	30		Agressine	Bail.

Von den zahlreichen Methoden, die zur Impfstoffdarstellung empfohlen wurden, haben nur wenige in der Praxis Anwendung gefunden, da die übrigen teils von theoretisch falschen Voraussetzungen ausgehen, teils wegen ihrer Umständlichkeit weniger brauchbar sind, teils auch bisher noch keine umfangreichere Nachprüfung erfahren haben. In erster Linie ist von einem Impfstoff Erzielung einer hohen Schutzkraft und möglichst geringe Impfreaktion zu fordern. Weiterhin ist es für die praktische Darstellung der Impfstoffe notwendig, dass sie sicher, gleichmässig und rasch ohne zu umfangreiche Prozeduren hergestellt werden können.

Bisher sind die empfohlenen Impfmethoden nur in sehr geringem Umfange vergleichend geprüft worden; exakte vergleichende Untersuchungen an Menschen wurden nur vereinzelt gemacht. An erster Stelle stehen die Untersuchungen von Gaffky, Kolle, Kutscher und Hetsch (114), die die Impfstoffe nach Pfeiffer-Kolle, Wright, Neisser-Shiga, Bassenge-Rimpau und v. Wassermann verglichen. Eine dieser Vergleichsuntersuchung gleichwertige Arbeit liegt in der Literatur bisher nicht vor. Die Vergleichsuntersuchungen sind praktisch sehr schwierig durchführbar, im allgemeinen wurden auch bei den einzelnen Untersuchungen die Vorbedingungen für einen einwandfreien Vergleich meist nicht erfüllt. Da der Vergleich nicht an Hand experimenteller Infektion möglich ist, kann er nur auf indirektem Wege durch Nachweis der gebildeten Antikörper erfolgen. Als für den Vergleich brauchbares und bestes Mass gilt die Bestimmung des bakteriziden Serumtiters im Pfeifferschen Versuch. Nebenher sollte aber auch die Bestimmung anderer Antikörper gehen. Die Impfung ist an Menschen, die unter möglichst gleichen Bedingungen leben, auszuführen, Versuche an Tieren können als Vorversuche wertvoll sein, dürften aber nicht ohne weiteres ein bindendes Urteil erlauben. Gay und Claypole (121) prüften die Impfstoffe auf ihre Wirksamkeit an Kaninchen, die künstlich zu Typhusbazillenträgern gemacht wurden. Diese Methode dürfte für den Vergleich aber wenig aussichtsvoll sein, da einmal das Kaninchen durch Injektion der Bazillen in die Gallenblase zwar Typhusträger wird, aber nicht erkrankt, andererseits nach Versuchen von Emmerich und Wagner (92) die Ausscheidung der Bazillen durch die Impfung nicht beeinflusst wird. Bei den Impfungen ist einmal der Antikörpergehalt zu bestimmen, andererseits die Stärke der Durchschnittsreaktion (Lokal- und Allgemeinreaktion). Bei Dosierung der Impfstoffe muss beobachtet werden, dass die zur Impfung verwandten Stoffe nur von gleichen Stämmen gewonnen werden und gleiche Mengen Bakterien bzw. Bakterieneiweiss enthalten. Der Antikörpergehalt ist nicht nur an einem Stamm, sondern auch auf seine Reaktionsbreite bei verschiedenen Stämmen zu prüfen. Bislang steht, wie erwähnt, eine derartige Durchprüfung aller Impfstoffe noch aus, immerhin ist es schon heute gestattet, die verschiedenen Impfstoffe einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

Die Auslösung der Antikörperreaktion ist an das Typhusbazilleneiweiss gebunden. Wie durch Untersuchungen über Antikörperbildung bei anderen Eiweisskörpern sichergestellt ist, wird eine spezifische Antikörperbildung am besten erzielt, wenn das Eiweiss durch physikalische

22*



oder chemische Eingriffe möglichst wenig verändert wird. Die beste Methode wäre demnach die Verwendung von lebenden Kulturen. Nach Versuchen von **Metschnikoff** und **Besredka** verleiht die subkutane Injektion lebender Bakterien den Schimpansen — der einzigen Tierart, die nach einer Infektion in einer Form an Typhus erkrankt, die der menschlichen Typhuserkrankung sehr ähnlich ist — starke Immunität gegen eine folgende Typhusinfektion, während bei ihnen eine ausreichende Immunität mit abgetöteten oder autolysierten Bakterien nicht erzielt werden konnte; ihre Versuche wurden von **Nègre** durch Bestimmung der Höhe des Antikörpergehaltes bei verschiedenen Impfstoffen bestätigt. Hiernach dürfte der Impfstoff aus lebenden Bakterien, wie er von **Castellani**, **Metschnikoff** und **Besredka** empfohlen wurde, als bester anzusehen sein. Wenn auch bei den bisherigen Menschenimpfungen weder Typhuserkrankungen noch Auftreten von Bazillenträgern beobachtet wurden, so stehen doch einer praktischen Durchführung dieser Methodik gewisse Bedenken gegenüber, da es bei Massenimpfungen leicht zur Ausstreuung von Typhusbazillen kommen kann. Ebenso dürfte der Beweis, dass eine Schädigung des menschlichen Körpers durch subkutane Einverleibung von lebenden Typhusbazillen nicht eintritt, noch als nicht ausreichend anzusehen sein. Die Gefahr eine Bazillenausstreuung und die Unsicherheit in bezug auf eine Körperschädigung dürften einer allgemeinen Anwendung des Impfstoffes wohl mit gewissem Recht hinderlich im Wege stehen. Das gleiche gilt auch für den Impfstoff **Besredkas** aus lebenden, sensibilisierten Typhusbazillen. Hier kommt noch hinzu, dass das wirksame, immunisierende Agens, die Bakterienendotoxine, durch die Behandlung mit Immunserum gebunden werden. Man darf mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass durch die Sensibilisierung der wirksame Antigengehalt erheblich vermindert wird. Ob die Virulenz der Bakterien durch die Sensibilisierung gleichzeitig und dauernd herabgesetzt wird, ist noch eine offene Frage. Der Impfstoff **Besredkas** ist einmal bedenklich wegen der lebenden Bakterien, andererseits offenbar weniger wirkungsvoll durch seine Sensibilisierung.

Für die Praxis erscheint die Impfung mit lebenden Bakterien zu gefährlich, hier kommen nur Impfstoffe aus abgetöteten Bakterien in Frage. Die Forderung, dass die Bakterien möglichst unverändert zur Injektion benutzt werden sollen, dürfte heute, wo man über den feineren Mechanismus der Antikörperbildung noch sehr im unklaren ist, zweifellos grösste Berechtigung haben. Man darf von einem Impfstoff, der möglichst unverändert alle Bakterienbestandteile, die zur Auslösung der Schutzstoffbildung geeignet sein können, enthält, das Beste erwarten. Die schonendsten Abtötungsmittel dürften daher hier am Platze sein. Solche finden sich unter physikalischen und chemischen Mitteln. Das einfachste und am häufigsten in der Praxis angewandte physikalische Abtötungsmittel ist die Wärme. Es hat sich im Laufe der Zeit immer mehr und mehr das Bestreben gezeigt, möglichst niedrige, gerade zur Abtötung geeignete Temperaturen zu verwenden und die Wärme nur solange, wie eben nötig ist, einwirken zu lassen. Man dürfte von dieser Impfstoffdarstellung bei niedrigster Wärme und kürzester Erhitzungsdauer die besten Resultate erwarten; jedenfalls steht fest, dass die durch die Impfung ausgelösten Reaktionen bei den am wenigsten er-



hitzten Impfstoffen sehr gering sind; wie weit die Antikörperbildung beeinflusst wird, steht nicht so sicher fest. Man dürfte einen Impfstoff, der bei etwa 53—56° eine Stunde lang erhitzt wurde (Beispiele: Impfstoffe nach Leishman und Russell) als besten ansehen. Ob die höhere Erhitzung getrockneter Bakterien (Impfstoffe nach Löffler) weniger eingreifend ist wie die niedrige Erhitzung aufgeschwemmter Bakterien, ist noch unentschieden. Es ist aber zu bedenken, dass das vorherige Trocknen und Aufschwemmen der Bakterien vor der Impfung eine ziemlich umständliche Prozedur ist, die diese Impfstoffdarstellung nicht für die Praxis empfiehlt, zumal bisher besondere Vorteile dieser Methode nicht gefunden wurden. Andere physikalische Methoden sind zu wenig geprüft, dass ein derartig abgetöteter Impfstoff (z. B. durch ultraviolette Strahlen) zunächst praktisch in Frage käme.

Unter den verschiedenen chemischen Abtötungsmitteln hat sich in grösseren Versuchsreihen Vincents Methode der Ätherabtötung bewährt. Die Ätherabtötung dürfte als ein sehr brauchbares Verfahren zu bezeichnen sein, da einmal der Äther mit dem Bakterieneiweiss keine engeren chemischen Verbindungen eingeht und leicht durch Erwärmen wieder verjagt werden kann. Die Ätherabtötungsmethode dürfte grösste Bedeutung verdienen. Bei der Abtötung durch Jod ist zu bedenken, dass chemische Verbindungen des Bakterieneiweisses mit dem Jod eintreten können, die die Spezifizität und damit auch vielleicht die Wirksamkeit der Impfung in Frage stellen. Für Phenol, das zur Abtötung empfohlen wurde, dürften diese Bedenken weniger in Frage kommen, da es bisher auch ohne Schaden zur Konservierung schon abgetöteter Bazillen angewandt wurde. Wie weit aber die Wirkung des Phenols auf die lebende Zelle, was die Wirksamkeit als Antigen betrifft, von Einfluss ist, blieb noch ungeprüft. Bei Sawyer (297) findet sich eine Angabe, dass durch Phenol abgetötete Bakterien wirksamer wie durch Hitze abgetötete seien. Auch die Abtötungsmethode durch Phenol ist ohne Zweifel weiterer Untersuchungen wert. Ob den schwer entfernbaren, verhältnismässig konzentrierten Abtötungsmitteln Harnstoff und Galaktose vor den erwähnten Mitteln besondere Bedeutung zukommt, dürfte zu bezweifeln sein.

Neben den Vollbakterien werden weiterhin Extrakte aus Bakterien zu Impfstoffen empfohlen. Ein grosser Teil wird durch Extraktion teils toter, teils lebender Bakterien (Autolyse) dargestellt, teils werden die zurückbleibenden Bakterien getötet und mit verimpft, teils durch Filtration entfernt. Bei einer Gruppe von Impfstoffen erfolgt die Auflösung der Bakterien durch Chemikalien. Da nach den Versuchen Pfeiffer-Bessaus die Endotoxine aus den Bakterienleibern extrahierbar sind, kann erwartet werden, dass Bakterienextrakte wirksame Impfstoffe darstellen können. Es muss aber der Grad der Extraktion berücksichtigt sein; bei einer geringfügigen Extraktion wird der Antigengehalt der Impfstoffe entsprechend geringer sein und damit der Impfstoff unwirksamer. Anderseits wird man auch den Einfluss der Autolyse auf einen möglichen Abbau der Endotoxine, wodurch diese teilweise ihren Antigencharakter einbüssen, nicht ohne weiteres vernachlässigen dürfen. Bisher hat ein Vergleich der verschiedenen Impfstoffe aus Bakterienextrakten mit denen aus Vollbakterien keinen Beweis für besondere



Vorteile der ersteren Gruppe gebracht. Da ihre Herstellung für die Praxis mehr oder minder umständlich ist, dürfte zunächst ihre Anwendung weniger in Frage kommen. Zu erwähnen wäre noch der Fornetsche Impfstoff, in dem die giftig wirkenden Peptone etc. durch Dialyse entfernt werden sollen. Sicher ist, dass sein Antigengehalt sehr gering ist; er dürfte deshalb und wegen der umständlichen Dialyse kaum für prophylaktische Impfungen in Frage kommen; wegen seiner geringen Reizwirkung könnte er dagegen vielleicht für therapeutische Zwecke von Bedeutung werden. Der Versuch Johans, gewaschene Bakterien als Impfstoff zu verwenden, muss als falsch bezeichnet werden, da man aus den Versuchen Pfeiffers weiss, dass die Endotoxine teilweise in das Waschwasser übergehen; der Impfstoff Johans wird durch Waschung antigenärmer und damit wirkungsloser gemacht.

Überblickt man die grosse Reihe der Impfstoffe, so darf gesagt werden, dass nach dem heutigen Wissen in erster Linie durch Hitze oder Chemikalien (Äther) schonendst abgetötete Bakterien für die praktische Impfung in Frage kommen; zu entscheiden, ob andere Methoden bessere Resultate ergeben, muss zukünftigen Versuchen überlassen bleiben.

Zur Konservierung der Impfstoffe wird Phenol in der Menge, dass eine 0,5 $^0/_0$ige Lösung entsteht, zugegeben. Ohne Phenolzusatz soll der Impfstoff bei längerer Aufbewahrung nach Semple und Matson (315) einen Teil seiner immunisierenden Eigenschaften verlieren. Neben Phenol, dem gebräuchlichsten Zusatz, wurden Lysol, Formalin, Thymol empfohlen. Nach Tierversuchen, die Russell (282) anstellte, beeinflusst Formalin den Typhusimpfstoff am wenigsten. Phenol wird stets nach Abtötung der Bakterien zugesetzt, da befürchtet wird, dass ähnlich wie Pestbazillen auch die lebenden Typhusbazillen durch den Phenolzusatz in ihrer Eigenschaft als Antigen geschädigt werden. Um die verschiedenen Impfstoffe Typhus und Cholera äusserlich leicht zu unterscheiden, können sie ohne Schädigung mit geringen Farbzusätzen, z. B. Methylenblau, versetzt werden (Neumayer [241]).

Nach Abtötung der Bakterien und vor Zusatz des Phenols muss eine Prüfung der Impfstoffe auf Keimfreiheit erfolgen. Es wird eine bestimmte Menge Impfstoff (etwa 0,5 ccm) in Bouillon und auch gleichzeitig auf Agar gebracht, da einmal die Trübung des Bouillon durch die abgetöteten Bazillen das Wachstum nicht sicher erkennen lässt und anderseits der Nachweis vereinzelter lebender Keime auf Agar sicherer gelingt.

Die bei den Impfungen verwandte Bakterienmenge wird in der Praxis meist nur roh festgestellt. Man nimmt als Masseinheit die Normalöse an, wobei das Gewicht der lebenden Bakterien, die eine Normalöse fasst, gleich 2 mg gerechnet wird. Das Mass der Normalöse wird auf den Bakterienrasen fester Nährböden übernommen, indem man ein Schrägagarröhrchen = 10 Ösen, eine Kolleschale = 120 Ösen, eine Drigalskischale = 300 Ösen schätzt.

Diese Schätzung ist sehr ungenau, da der Bakterienrasen nicht immer gleichmässig dicht ist. Wenn auch die Wachstumszeit als gleich angenommen wird, so werden ausserdem durch Nährbodenverschiedenheit,



Temperatur- und Feuchtigkeitsdifferenzen der Luft nicht unerhebliche Wachstumsschwankungen hervorgerufen, die bei Schätzung der Ösenzahl ausser Acht bleiben. Eine Wägung der feuchten Kulturmasse ist für praktische Anwendung zu umständlich. Die Bestimmung der Keimzahl der Impfstoffe durch Aussaat auf Nährböden ist kein brauchbarer Index, da die Methode an sich nicht vollkommen genau ist und die in der Kultur schon abgestorbenen Bakterien unberücksichtigt lässt. Ein Vergleich der Durchsichtigkeit ist bei den Bakterienaufschwemmungen zu subjektiv und in seiner Genauigkeit sehr beschränkt. Die Bestimmung des Bodensatzes der Impfstoffe, durch Zentrifugieren in einer gleichbleibenden Zeit gewonnen, ist ebenfalls nicht hinreichend genau. Am sichersten dürfte die ursprünglich von Wright angegebene Methode sein, die Bakterien mikroskopisch auszuzählen, indem man in Ausstrichpräparaten oder in einer Zählkammer die Verhältniszahlen zwischen Bakterien und Blutkörperchen einer Suspension, in der die Zahl der Erythrozyten bekannt ist, bestimmt. Diese direkte Zählmethode, die anfangs etwas mühsam und zeitraubend erscheint, ist bei einiger Übung leicht durchführbar und dürfte die exakteste, aber gleichzeitig auch praktisch brauchbare Methode zur Bestimmung der im Impfstoff enthaltenen Bakterienmengen darstellen.

Die zu injizierenden Bakterienmengen sollen bei der Erstimpfung eine halbe und bei späteren Injektionen eine Öse betragen, nach Wright (369) 750—1000 Millionen bei der ersten und 1500 bis 2000 Millionen Bazillen bei der zweiten Injektion. Die Verdünnung ist so einzustellen, dass auf 1 ccm Impfstoff eine Öse oder etwa 2000 Millionen Bazillen kommen. Ursprünglich bestimmte Wright (369) die zu verwendende Impfdosis nach der Zahl der Bakterien, nach ihrer toxischen Wirkung auf den Menschen und ihrer tödlichen auf das Meerschweinchen; die für 100 g Meerschweinchen tödliche Dosis ist die für die Injektion beim Menschen geeignete Menge. Nach Cummins-Lyle (79) wurden bei den amerikanischen Impfstoffen zuerst 500 Millionen, dann 1000 Millionen Bakterien gegeben, Castellani (57) injizierte 500—1000 Millionen abgeschwächter Bazillen. Broughton-Alcock (44) gab bei der ersten Injektion Männern 750 000, Frauen 500 000 lebende Bakterien, bei der späteren Injektion die doppelte Menge. Die Menge der injizierten Bakterien ist seither gegenüber den ersten Impfungen etwas verringert worden. Vollkommene Einheitlichkeit in der Dosierung besteht bisher noch nicht. Nach eigenen Erfahrungen ist der Bakteriengehalt an verschiedenen Orten hergestellter Impfstoffe ein sehr wechselnder.

Zum Gebrauch sind die Impfstoffe unter allen Kautelen der Sterilität abzufüllen. Die Impfstoffe sollen in verschiedenen Mengen in mit Gummistöpseln oder paraffinierten Korken verschlossenen Flaschen abgegeben werden. Es muss die Abfüllung so erfolgen, dass bei jeder Impfung stets ein frisches Glas benützt wird. Die Verwendung grosser Packungen ist nicht zu empfehlen, da angebrochene Impfstoffe zu leicht verunreinigt werden. Der zur Impfung in der französischen Armee verwandte Impfstoff wird in Ampullen zu 2, 5, 10 und 20 ccm verpackt (71), jede Ampulle trägt einen Vermerk über Tag der Herstellung und letzten Tag der Brauchbarkeit, sowie über die Zahl der Bazillen in 1 ccm. Der

Impfstoff ist dunkel aufzubewahren, für längeres Lagern sollen keine grösseren Vorräte hergestellt werden.

Die Typhusimpfungen, die auf Grund gesetzlicher Bestimmungen oder anderer Verfügungen in der Bevölkerung oder bei dem Militär durchgeführt werden müssen, sollen nur mit gleichmässigen und geprüften Impfstoffen erfolgen. Nach eigenen Erfahrungen sind die in verschiedenen Anstalten hergestellten Impfstoffe nicht als vollkommen gleich anzusehen, besonders wechseln sie in ihrer Konzentration.

Bei einer Prüfung der Impfstoffe ist zu beachten (v. Rembold [273]), dass die Impfstoffe nicht verunreinigt sind. Die Verunreinigung ist einmal möglich durch lebende, dann auch durch abgetötete fremde Keime. Der Nachweis der lebenden Keime erfolgt kulturell, der der abgetöteten durch Färbung. Man wird mit einfacher Färbung nicht zu einem klaren Resultat kommen, da morphologische Unterschiede in fertigen Impfstoffen schwer nachweisbar sind, es ist aber immerhin schon viel gewonnen, wenn im Grampräparat die Abwesenheit grampositiver Keime festgestellt wird. Durch das kulturelle Verfahren wird gleichzeitig der Nachweis etwaiger noch lebender Typhuskeime geliefert. Die Verwendung einer zu hohen Abtötungstemperatur ist bei einer Prüfung schwer nachzuweisen. Zu starker Phenolzusatz wird in gleicher Weise wie bei Heilserum durch subkutane Prüfung an Mäusen nachgewiesen, zur Prüfung auf Konzentration der Impfstoffe wäre die Bakterienauszählung zu empfehlen.

Das Verlangen, die benutzten Impfstoffe in einer Zentralstelle einer gleichmässigen Prüfung zu unterwerfen, dürfte vielleicht berechtigt sein. Die Herstellung der Impfstoffe an einer Stelle ist für grössere Bedürfnisse, z. B. eine Durchimpfung des Heeres im Kriegsfalle, nicht durchführbar. Hierzu lassen sich, wie dies der jetzige Krieg bewiesen hat, hygienische Institute mit Erfolg verwenden. Für Friedenszwecke dagegen dürfte es ausreichen, wenn eine Zentralstelle Deutschland mit Typhusimpfstoff versorgen würde. Die Schaffung dieser Zentralstelle würde für den Frieden die Gewinnung eines gleichmässigen Impfstoffes — auch in grösseren Mengen — sicherstellen. In der Zentralstelle wäre gleichzeitig die Möglichkeit geboten, dauernd wissenschaftlich die Schutzimpfung zu bearbeiten und zu verbessern, sowie das statistische Material zu sammeln und zu verwerten. Im Kriegsfalle hätte diese Stelle neben der eigenen Impfstofflieferung die vorausbestimmten Institute mit Stammkulturen zu versorgen und eine Prüfung der an verschiedenen Orten hergestellten Impfstoffe zu übernehmen.

Die Impfung.

Die Einverleibung des Impfstoffes erfolgt fast durchweg subkutan. Intrakutane Impfungen kommen nicht in Frage. Die intravenöse Injektion, die keine lokale, sondern nur eine Allgemeinreaktion auslöst (Friedberger und Moreschi [113], Bosisio [38]), soll zu einer stärkeren Bildung von Schutzkörpern führen (Thirolaix und Bardou [332]). Trotzdem ergibt sich zu ihrer Anwendung keine zwingende Notwendigkeit; im Gegenteil sind intravenöse Injektionen (und auch die bisher anscheinend noch nicht versuchte intraperitoneale) in der



Praxis wegen der bei mangelhafter Übung verbundenen Gefahren und ihrer Umständlichkeit nicht durchzuführen. Eine Einverleibung des Impfstoffes per os oder durch Einlauf wurde mehrfach versucht, ohne dass besondere Resultate erzielt wurden. Leishman (183) konnte eine gewisse, aber unsichere Immunisierung per os für Typhus feststellen. Courmont und Rochaix (71—75) versuchten eine Immunisierung per rectum mit bei 53° abgetöteten Kulturen, sie führten sie in fünftägigen Abständen dreimal durch Klysmata ein. Vom Menschen wurden Klysmata mit 100 ccm Impfstoff ohne stärkere Reaktion vertragen. Nach Immunisierungsversuchen per os und nachheriger Infektion mit Mäusetyphusbazillen (Löffler) erscheint eine orale Immunisierung nicht ganz aussichtslos. Man wird weitere Versuche abwarten müssen, bis der Wert der oralen Impfung sicherer bewiesen ist; man darf sich aber schon jetzt dem praktischen Bedenken nicht verschliessen, dass die Gewinnung der grossen, zu dieser Impfung notwendigen Impfstoffmengen bei Massenimpfungen auf sehr grosse Schwierigkeiten stossen würde.

Die subkutane Impfung wird am Oberarm, am Rücken oder an der Brust, in der Mitte zwischen Schlüsselbein und Brustwarze, ausgeführt. Letztere Impfstelle darf als die beste gelten, da hier die durch die Impfung erzeugten örtlichen Beschwerden am geringsten sind. Injektion in den Oberarm kann den Arm für einige Tage arbeitsunfähig machen. Nach einer Injektion in die Rückenhaut sind Bewegungen beim Liegen und Bücken mit stärkeren Schmerzen verbunden. Die Injektion in die Brusthaut hat daher grösste Anwendung gefunden. Bei Frauen ist eine Injektion in die Brust nicht zu empfehlen, da es in dem Mammagewebe leicht zu schmerzhaften Entzündungen kommen kann. Stieve (327) impft Frauen in die Aussenseite des Oberschenkels. Bei der Impfung darf die Injektion nicht zu oberflächlich in die Haut oder zu tief in die Muskulatur erfolgen, da sonst die Impfungen von stärkeren Schmerzen begleitet sind. Der Impfstoff soll stets im Unterhautzellgewebe deponiert werden. Bei der Impfung wechselt man gewöhnlich zwischen rechter und linker Seite. Jacob (152) empfiehlt, um Verwechslung und unnötige Wiederholungen bei der Impfung zu vermeiden, die Typhusimpfung stets auf der linken, die Choleraimpfung stets auf der rechten Brustseite vorzunehmen. Hültl (148) setzt zur Verhinderung von Verwechslungen dem Typhusimpfstoff Tusche, dem Choleraimpfstoff Zinnober zu und will so jede Injektion in der Haut für längere Zeit sichtbar markieren.

Die Impfung ist mit allen Kautelen, die bei einer chirurgischen Operation gefordert werden, auszuführen. Der impfende Arzt hat die Hände vor der Impfung gründlich zu waschen und zu desinfizieren; die Spritzen sind gut auszukochen, die Kanülen kommen nach jedesmaligem Gebrauch für etwa 5 Minuten in kochendes Wasser oder werden, falls sie aus Platiniridium bestehen, gut ausgeglüht. Praktisch ist bei Massenimpfungen die Verwendung von etwa 40—80 Nadeln, die in kochendem Wasser liegen. Vor der Impfung wird jede Nadel mit Impfstoff ausgespült, damit das Kochwasser nicht mitinjiziert wird. Nach der Impfung soll die Nadel bis zur nächsten Verwendung gekocht werden. Laqueur (181) hält das Ausglühen der Nadeln nicht für gut, da die Mitinjektion der verbrannten Stoffe vielleicht einen erhöhten Impfreiz



ausüben kann. Der Impfstoff wird am besten bei grösseren Impfungen nicht aus der Vorratflasche genommen, sondern in ausgekochte kleinere Schalen gegossen. Die Haut des Impflings wird vor der Impfung mit 90 $^0/_0$igem Alkohol oder Jodlösung abgerieben, nach der Impfung wird die Stichöffnung nochmals mit Jod oder auch mit Kollodium betupft. Die Impfung erfolgt am späten Nachmittag, damit die Impflinge bei Eintritt der Reaktion in Bettruhe sind. Kurz nach der Impfung sind grössere körperliche Anstrengungen zu vermeiden. Alkoholgenuss und anstrengende Bewegung nach der Impfung sind zu verbieten. Die französischen Impfvorschriften (171) verlangen, dass eine Impfung nicht bei auf Wache stehenden Soldaten und im Manöver stattfinden soll. Nach längeren Märschen ist einige Tage mit der Impfung zu warten. Nach der Impfung erhalten die Leute 24 Stunden dienstfrei. Es dürfte genügen, wenn die Impflinge den Nachmittag und Abend der Impfung dienstfrei sind, am folgenden Tage können sie zu leichteren Arbeiten herangezogen werden. Die früher empfohlene, längere Bettruhe nach der Impfung ist vollständig unnötig.

Über jede Impfung sollen nicht nur beim Militär, sondern auch bei Privatpersonen kurze Aufzeichnungen gemacht werden, da ohne diese fast nie genaue Feststellungen über vorausgegangene Impfungen erhoben werden können. Bei den Soldaten ist jede Impfung in den Pass einzutragen. In Frankreich erfolgen Notizen über die Impfung im Militärpass (171) unter besonderer Erwähnung stärkerer Reaktionserscheinungen; bei länger dauerndem Fieber müssen Fieberkurven angelegt werden. Privatpersonen sollen ähnlich wie bei der Pockenschutzimpfung Bescheinigungen über die Impfung ausgestellt werden. Die Bescheinigungen sollen enthalten: Namen des Impflings, Art des Impfstoffes, Datum der verschiedenen Impfungen; auf der Rückseite können Impfwiederholungen notiert werden; Bemerkungen über stärkere Impfreaktionen sind zuzufügen.

Die Typhusimpfungen erfolgen dreimal in achttägigen Zwischenräumen. Dieser Zwischenraum wird aus praktischen Gründen gewählt, da Verwechslungen leichter vermieden werden und der Impfbetrieb sich besser abwickelt, wenn die Impftermine auf gleiche Wochentage fallen. Ein grösserer Zwischenraum von 10—12 Tagen zwischen erster und zweiter Impfung, der auch schon von Goldscheider und Kroner (124) empfohlen wurde, wäre vielleicht angebracht, da die Antikörperkurve nach eigenen Versuchen vielfach am achten Tage noch keinen guten Anstieg zeigt, in erhöhtem Masse dagegen am zehnten Tage. Wurden Personen am 10.—12. Tage zum zweiten Male geimpft, so ging die Antikörperkurve nach geringer Senkung schneller und steiler hoch wie bei achttägigem Impfintervall. Bei der dritten Impfung war der Wert eines grösseren Intervalls für bessere Antikörperbildung nicht klar zu erkennen. Kirschbaum (160) ist der Ansicht, dass die zweite Injektion der ersten nicht nach acht Tagen, sondern erst nach zwei Wochen folgen solle; dann sei die Reaktion viel geringer, da der Körper genügend Antikörper gebildet habe, um die reaktionsauslösenden Stoffe schneller unschädlich zu machen. Macke empfiehlt, Militärpersonen zuerst bei der Musterung, dann beim Gestellungsbefehl und zum dritten Male bei Eintritt in die Kaserne zu impfen. Dieser Vorschlag dürfte wohl nicht durchführbar



sein, da unter diesen Bedingungen die Zwischenräume der einzelnen Impfungen sehr wechselnd sein werden. Bei stärkeren Impfreaktionen ist es nötig, mit der folgenden Impfung so lange zu warten, bis alle Erscheinungen vollkommen verschwunden sind (Toenissen [336]). Weichardt (364) unterlässt eine zweite Injektion, wenn durch die erste stärkere Reaktionen ausgelöst wurden. Zur Reaktionsverminderung kann man entweder mit kleineren Dosen beginnen oder die Intervalle zwischen den einzelnen Impfungen vergrössern. Die Empfehlungen Weichardts (364), den Fortgang der Impfung durch Antikörperprüfung zu kontrollieren und hiernach die Dosierung und den Impfturnus zu bestimmen, dürfte das schonendste und beste Impfverfahren sein; dies ist aber bei Massenimpfungen undurchführbar. Goldscheider und Kroner (124) glauben, dass eine vierte Impfung den Impferfolg verbessern werde.

Die Dosis der ersten Injektion soll $^1/_2$, die der zweiten und dritten je 1 ccm Impfstoff betragen. Kleinere Dosen sollen nach Bassenge und Rimpau (14) nur geringere Reaktionserscheinungen, aber gleiche Antikörperbildung wie höhere Dosen hervorrufen. Hierbei wäre aber zu berücksichtigen, wie weit der Impfschutz bei kleineren Dosen geringer wird. Die Prüfung des Impfstoffes nach Bassenge und Rimpau durch Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher (114) ergab nach dieser Hinsicht kein günstiges Resultat. Die jetzt verwandten Impfdosen, die gegen die Anfangsversuche nicht unerheblich vermindert wurden, dürften einerseits für die Antikörperbildung, andererseits für die Auslösung einer möglichst schwachen Reaktion am geeignetsten sein. Nach v. Kutschera (178) werden die Reaktionen sehr herabgesetzt, wenn die Anfangsdosis vermindert wird, vier Injektionen in 6—10tägigen Abständen gemacht werden und die Impfdosis dauernd gesteigert wird. Bei schwächlichen Personen und Frauen sollte die Impfdosis verringert werden. Ebenso empfiehlt sich eine Verringerung, wenn die Impflinge bei der ersten Impfung heftiger reagierten. Schlesinger (299) gibt bei der zweiten Impfung nur die halbe Dosis, wenn die Erstinjektion stärkere Erscheinungen machte oder mehrere Monate zurücklag. Kinder sind mit kleineren Dosen zu impfen, man wird die Impfstoffmenge nicht nach dem Alter, sondern dem Körpergewicht bestimmen (Russell [285], Sachs [290]).

Gleichzeitige Pocken- und Typhusschutzimpfung wirkt nicht schädlich, soll aber doch besser vermieden werden (Stieve [327]). Kurz vor oder nach der Typhusimpfung kann die Pockenschutzimpfung erfolgen. Es empfiehlt sich, bei einer stark angehenden Pockenimpfung mit der Typhusimpfung etwas zu warten, im übrigen braucht keine Rücksicht genommen zu werden. Bei Kindern dürfte eine sehr schnell folgende Pocken- und Typhusimpfung weniger ratsam wie bei Erwachsenen sein. Cholera- und nachfolgende Typhusimpfung ist gänzlich unbedenklich. Vielfach wurde die Choleraimpfung zwischen die Typhusschutzimpfungen eingeschoben. Cahn-Bronner (51) impfte am 1. und 5. Tage gegen Cholera, am 3., 10. und 17. gegen Typhus; stärkere Reaktionen werden nicht beobachtet. Auch nach eigenen Versuchen ist das Ineinanderschieben beider Impfungen ungefährlich.

Um Zeit zu sparen und die Impfung einfacher zu gestalten, wurde



von mehreren Seiten ein Mischimpfstoff aus Cholera- und Typhusbazillen (Schmitz [300], Liebermann und Açel [195], Verfasser [312]) empfohlen. Nach eigenen, ausgedehnten Versuchen, die durch die Ergebnisse der anderen Autoren bestätigt wurden, ist die Antikörperbildung bei gleichzeitiger Injektion für Typhus- und Cholerabazillen gleich gut. Immerhin dürften vor einer allgemeinen Einführung noch weitere Untersuchungen von anderer Seite nötig sein. Mischimpfstoffe mit anderen Bakterien wurden mit ähnlichem Erfolg von Anderen hergestellt. Castellani (58), Porcelli-Titone (269), Vincent (311), Widal und Courmont (344) mischten Typhusbazillen mit Paratyphus A und B-Bazillen. Nirgendwo wurden schädliche Nebenwirkungen beobachtet, dagegen stets eine gleichmässige, gegen alle Impfbakterien gerichtete Antikörperbildung. Im rumänischen Heere wird ein kombinierter Impfstoff neuerdings allgemein angewandt.

Die Impfdauer nach einer Typhusschutzimpfung ist nicht unbegrenzt, es muss daher nach einer bestimmten Zeit eine Wiederholung der Impfung stattfinden. Über die Schutzdauer der Impfung liegen verschiedene Ansichten vor. Wright (369) schätzt die Schutzdauer der Typhusimpfung auf zwei bis drei Jahre, nach Russell (257) dauert der Impfschutz fünf Jahre lang, er hält aber eine vierjährige Wiederholung für nötig. Bassenge und Rimpau (14) nehmen einen dreijährigen Impfschutz an, Vincent (311), Widal und Courmont (344) eine Zeit von ein bis zwei Jahren. Kling (164) gibt für den Impfstoff Vincents einen Impfschutz von etwa drei Jahren an. Borger (37) empfiehlt vierjährige Impfung. Eine Abnahme der Schutzkraft ist nach Kuhn (176) schon nach 6 Monaten bemerkbar, nach einem Jahr hat die Schutzimpfung ihre Wirkung verloren. Einen Beweis gibt er in folgenden Zahlen:

	Erkrankt 2—6 Monate nach Impfung	über 1 Jahr nach Impfung
leichte Fälle	56,45 %	32,91 %
mittlere Fälle	23,65 %	34,88 %
schwere Fälle	5,05 %	22,74 %
tot	4,85 %	10,13 %

Die Immunitätsdauer ist nach Schwarz (307) nur gering, nach einem halben Jahre wurde schwere Erkrankung beobachtet. Aronson (7) nimmt die Dauer des Impfschutzes mit fünf Monaten an; nach dieser Zeit beobachtete er in einem Lager mit durchgeimpften Kriegsgefangenen Typhuserkrankungen von gleicher Schwere und Dauer wie ohne Impfung. Nach Luksch und Hever (204a) sind die Antikörper sechs Monate nach der Impfung fast völlig verschwunden. Milaslavich (230) beobachtete oft vier bis fünf Monate nach der Impfung Erkrankungen und glaubt, dass mit dieser Zeit der Impfschutz beendet ist. Nach Reicher (107a) scheint die Immunität nach sieben bis acht Monaten erloschen zu sein, in der österreichischen Armee wird daher nach sieben Monaten wieder geimpft. Hünermann (170a) veranschlagt die Schutzdauer auf ein halbes Jahr. Im deutschen Heere soll die Wiederimpfung nach sechs Monaten erfolgen. Russell (285) glaubt,



dass der Impfschutz bei Kindern schneller wie bei Erwachsenen erloschen sei.

Der Impfschutz dürfte nicht eine mehrjährige Dauer haben, wie dies von den ersten Autoren angenommen wurde. Man wird in der Praxis den besten Weg einschlagen, wenn man die Schutzdauer mit etwa einem halben Jahr annimmt und nach dieser Zeit eine Wiederimpfung für gefährdete Personen fordert. Es wird ohne Zweifel Individuen geben, bei denen schon vor der Zeit der Schutz verschwunden ist, wie umgekehrt er bei einer Anzahl anderer eine wesentlich längere Dauer haben wird. Da der Nachweis des Impfschutzes im Serum noch nicht sicher möglich ist, muss man sich in dieser Frage zunächst auf Erfahrungen aus statistischem Material verlassen. Für das einzelne Individuum ist noch nicht sicher zu sagen, ob bei ihm ein Impfschutz vorhanden ist oder nicht. Es möge an dieser Stelle auf eigene Versuche (311) hingewiesen werden, die vielleicht einen vorhandenen Impfschutz aus dem Serum bestimmen lassen. Wie an anderer Stelle erwähnt wurde, wachsen in dem inaktiven Menschenserum Typhusbazillen gehemmt, nach der Impfung aber ungehemmt. Einige Monate nach der Impfung verliert das Serum wieder diese Eigenschaft und die Bakterien wachsen auch dann im Serum Geimpfter wieder gehemmt. Das eigene, nicht allzu grosse Zahlenmaterial scheint dafür zu sprechen, dass diese Reaktion zur Feststellung eines Impfschutzes verwertet werden kann. Es sind zur endgültigen Entscheidung noch anderweitige Untersuchungen in grösserem Umfange nötig.

Von einigen Seiten wurde befürchtet, dass eine wiederholte Impfung anaphylaktische Erscheinungen auslöst. M. Wassermann (360) glaubt, dass einer wiederholten Injektion von kleineren Impfdosen $^1/_2$—1 Jahr nach der Impfung aus diesem Grunde Bedenken nicht im Wege stehen. Nach eigenen Erfahrungen traten niemals, auch im Anschluss an mehrfach wiederholte Typhus- und Choleraschutzimpfungen irgendwelche anaphylaxieähnliche Erscheinungen auf. Eine Wiederholung der Impfung erscheint in jedem Zwischenraum ungefährlich. Mehrfach war eine Typhusimpfung bei früheren Typhuskranken mit stärkeren Erscheinungen begleitet, bei einem sehr grossen Teil verlief sie aber ohne jede besondere Reaktion. Eine Typhusimpfung bei früheren Typhuskranken zu unterlassen, erscheint demnach nicht geboten; längere Zeit nach der Erkrankung erscheint sie sogar notwendig, da die Erfahrung lehrt, dass eine Typhuserkrankung nicht immer dauernden Schutz gegen eine erneute Infektion verleiht. Haben Individuen vor etwa einem Jahr einen Typhus durchgemacht, so sollten sie neuerdings geimpft werden, zumal wenn der Krankheitsverlauf ein leichter war.

Die Wiederholung der Impfung wird im allgemeinen nur bei gefährdeten Personen, z. B. während des Krieges, zu geschehen haben. Landouzy (165) hält es für richtig, Impfungen im Mai vorzunehmen oder zu wiederholen, da der Sommer die Hauptjahreszeit der Typhuserkrankungen ist.

Vielfach bestand die Befürchtung, eine Schutzimpfung während einer Typhusepidemie vorzunehmen. Diese Furcht ist auf Beobachtungen verschiedener Autoren zurückzuführen, die aus theoretischen Gründen



eine erhöhte Empfänglichkeit für Typhus kurz nach der Impfung annahmen. Wright (369) beobachtete regelmässig nach der Impfung ein Fallen des opsonischen Index und schliesst hieraus, dass der Körper des Impflings kurz nach der Impfung für eine Erkrankung besonders empfänglich sei. Er bezeichnete diesen Zustand als negative Phase. Sie soll von der Impfdosis abhängig sein, bei kleinen Dosen tritt die negative Phase nur in geringem Grade auf; sie kann daher durch geeignete Dosierung des Impfstoffes reguliert werden. Die negative Phase kann sehr flüchtig sein (Leishman [369]). Bestimmte Beweise aus der Praxis für ein wirkliches Vorhandensein der negativen Phase im Sinne erhöhter Empfänglichkeit nach der Injektion sind nicht bei Wright zu finden, sie ist in der Hauptsache eine theoretische Konstruktion. Ormea (259) nimmt eine negative Phase an, die sich in erhöhter Empfänglichkeit äussern soll; die negative Phase soll bei verschiedenen Impfstoffen wechselnd sein. De Gasperi (120) glaubt, eine negative Phase durch die Abnahme des opsonischen Index nachweisen zu können, die bei Kaninchen zwei bis vier Tage nach der Typhusimpfung erfolgte. Russell (282) hält eine negative Phase für möglich, er will sie dadurch vermeiden, dass er mit kleineren Dosen impft. Vincent (355) glaubt nicht an eine negative Phase, da im Gegenteil bei in der Inkubation oder kurz vor der Infektion Geimpften die Krankheit gutartiger wie bei Nichtgeimpften verläuft; er empfiehlt daher sogar die Impfung bei Epidemien. Nach Paltauf (254) ist die negative Phase nicht von Wichtigkeit. Er beobachtete einmal, dass geimpfte Pfleger bei Typhuskranken in grösserer Zahl kurz nach der Impfung erkrankten, während andere Personen aus der Umgebung nicht erkrankten. Nach seiner Ansicht liegt die Ursache vielleicht in einer Masseninfektion oder in einer gewissen Form von Anaphylaxie. Zajacek (372) beobachtete in der Praxis niemals das Auftreten einer negativen Phase, im Gegenteil zeigten schon kurz nach der Impfung alle mit Typhus infizierten Personen eine erhöhte Resistenz. Eine negative Phase in dem Sinne, dass nach der Impfung ein Abfall der Antikörper stattfindet, ist zwar nachzuweisen. Nach eigenen Untersuchungen (310) tritt bei einer Infektion mit Mäusetyphus kurz nach Impfung eine Verkürzung der Inkubation und Krankheitsdauer auf. Diese Versuche decken sich mit dem serologischen Befund. Immerhin dürften diese Versuche nicht ohne weiteres auf den menschlichen Typhus zu übertragen sein, da Mäusetyphus sich in einigen Punkten anders verhält und ausserdem bei der Versuchsanordnung eine Infektion mit sehr grossen Bakterienmengen erfolgte, wodurch nach neuen Versuchen die verkürzte Krankheitsdauer und der schneller eintretende Tod erklärt werden kann.

Eine Verkürzung der Inkubation wird nach einer in diese Zeit fallenden Typhusschutzimpfung beobachtet. Dagegen hat die Praxis gezeigt, dass die Impfung auf den Krankheitsverlauf keinen schädlichen Einfluss ausübt. Eine Typhusschutzimpfung kann daher ohne Besorgnis bei direkt gefährdeten und sogar bei schon infizierten Personen ausgeführt werden.

Hirsch (142) befürchtet, dass Geimpfte vielleicht längere Zeit nach Ablauf des Impfschutzes erhöhte Disposition zu Wiedererkrankungen haben. Beweise dürften bisher nicht vorliegen.



Die Anwendung der Schutzimpfung.

Die Hauptbedeutung der Typhusimpfung liegt in der Prophylaxe, der Wert der Typhusimpfung in therapeutischer Beziehung soll an dieser Stelle unberücksichtigt bleiben. Die Aufgabe der Impfung ist, gefährdete Personen zu schützen. Bedeutungsvoll ist die Impfung in Fällen, wo die gefährdete Umgebung von Typhuskranken durch die Impfung geschützt werden soll. Hier wird es sich meist nur um kleinere Gruppen von Menschen handeln. Der Hauptwert der Impfung liegt dort, wo grosse Menschenmassen gegen Typhus geschützt werden sollen. Hier wird es sich meist nicht darum handeln, im Moment der Gefährdung zu impfen, sondern die Impfung zeitlich vorher durchzuführen. Wo eine ernstere Infektionsgefahr drohen kann, wird man an die Typhusschutzimpfung grosser Massen zu denken haben.

Diese Verhältnisse sind in erster Linie im Krieg gegeben. Hier treten mit grösster Sicherheit bei den geänderten Lebensverhältnissen, die besonders bei einem Bewegungskrieg nicht mehr unter den gleichen hygienischen Bedingungen stehen können wie im Frieden, wesentlich höhere Infektionsgefahren auf. Nicht nur die hygienisch schlechteren Lebensbedingungen, sondern auch das Zusammendrängen grosser Menschenmassen wirkt begünstigend auf die Typhusverbreitung. Unter den Kriegen der Neuzeit dürfte keiner bekannt sein, wo nicht unter den kämpfenden Heeren Typhusmorbidität und -mortalität erheblich stieg. Es ergibt sich hieraus, dass die Schutzimpfung bei kämpfenden Truppen von grosser Wichtigkeit ist. In den letzten Kriegen (russisch-japanischer, türkischer Krieg und den verschiedenen Kolonialkriegen) wurde die Typhusschutzimpfung teilweise durchgeführt. In welchem Umfange sie ausgeführt wurde, wieweit die Impfung fakultativ oder obligatorisch war, ist nicht überall mit Sicherheit festzustellen. Immer mehr und mehr neigte aber bei den verschiedenen Staaten das Bestreben dahin, die Impfung obligatorisch zu machen. Im jetzigen Kriege ist die Typhusschutzimpfung bei allen grösseren kriegführenden Staaten obligatorisch gemacht worden. Sie wurde vollkommen durchgeführt bei den Armeen der Mittelmächte; für die französischen, englischen und belgischen Truppen steht es fest, dass die Impfung allgemein angewandt wurde, Russland und Serbien scheinen die Impfung nicht ganz durchgeführt zu haben. Man dürfte heute allgemein auf dem Standpunkt stehen, dass im Falle eines Krieges jeder Soldat obligatorisch gegen Typhus geimpft werden muss. Auf Grund der bisherigen Erfolge wird dieser Standpunkt ohne Zweifel beibehalten werden. Angeführt mag werden, dass neben der eigenen Armee auch bei den Mittelmächten jeder Kriegsgefangene, mag er in seinem Lande geimpft worden sein oder nicht, sich einer Schutzimpfung gegen Typhus zu unterziehen hat. Wieweit die feindlichen Staaten eine Typhusimpfung bei Kriegsgefangenen durchführen, ist nicht sicher bekannt; in Frankreich wird anscheinend ein grosser Teil der Kriegsgefangenen gegen Typhus geimpft. Die Impfung der Kriegsgefangenen hat für das eigene Land erhebliche Bedeutung, da hierdurch vermieden wird, dass die zu Arbeiten im Lande herangezogenen Gefangenen unter die Bevölkerung Typhus verschleppen können. Die obligatorische Typhusimpfung von Kriegs-

gefangenen dürfte zweifellos auch in zukünftigen Kriegen beizubehalten sein.

Ob das stehende Heer obligatorisch gegen Typhus zu impfen sei, ist eine diskussionsfähige Frage. Frankreich, Belgien, die Vereinigten Staaten, Rumänien haben für das stehende Heer eine obligatorische Typhusschutzimpfung eingeführt, in England ist die Impfung fakultativ. In Deutschland und Österreich-Ungarn waren Bestimmungen in dieser Richtung nicht getroffen. In Ländern, wo Typhus stark endemisch herrscht, wie z. B. Frankreich, dürfte eine obligatorische Impfung des stehenden Heeres von grossem Wert sein. Ob in Ländern, wo die hygienischen Verhältnisse einwandfrei sind und die Typhusmorbidität durchschnittlich sehr gering ist, eine obligatorische Durchimpfung des stehenden Heeres unbedingt notwendig sei, könnte verneint werden. In erster Linie wäre als Einwand anzuführen, dass der Impfschutz relativ kurz anhält und man zur Erzielung eines brauchbaren Schutzes mehrere Male während der Dienstzeit impfen müsste. Die Gefährdung des stehenden Heeres durch Typhus darf — soweit es sich wenigstens um deutsche Verhältnisse handelt — nicht höher wie die Gefährdung der Zivilpersonen angesehen werden. Bei den guten hygienischen Bedingungen, unter denen das deutsche Heer im Frieden lebt, dürfte eine obligatorische Durchimpfung nicht von zu grosser Bedeutung sein. Dagegen wäre es von Wichtigkeit, dass gefährdete Soldaten, die mit Typhusfällen in Berührung kamen, obligatorisch geimpft werden. Die obligatorische Schutzimpfung von Fall zu Fall, die nach den jetzigen Erfahrungen auch noch nach einer Infektion gefahrlos geschehen kann, wäre bei gefährdeten Militärpersonen hinreichend. Es wäre daher nötig, dass dem Heere dauernd für derartige Zwecke Impfstoffe zur Verfügung stehen. Ist in der Zivilbevölkerung der Typhus in stärkeren Graden endemisch, so dürfte für andere stehende Heere die obligatorische Durchimpfung von grösserer Bedeutung sein. Dagegen wäre für alle Kolonialtruppen eine obligatorische Typhusschutzimpfung unbedingt zu fordern, sie müsste aber, um mit Erfolg wirksam zu sein, stets in bestimmten Zwischenräumen wiederholt werden.

Eine allgemeine Zwangsdurchimpfung der Bevölkerung, ähnlich wie bei Pocken, dürfte weder nötig noch leicht durchführbar sein. Der wichtige Unterschied der Pocken- und Typhusschutzimpfung besteht darin, dass der Impfschutz gegen Pocken wesentlich länger andauert; die relativ kurze Schutzdauer bei Typhus wäre noch mehr wie beim Heere erschwerend für eine praktische Durchführung der Impfung. Von einer obligatorischen Impfung der Bevölkerung kann abgesehen werden, dagegen wäre es wertvoll, wenn der Bevölkerung jederzeit eine kostenlose Impfung gegen Typhus möglich wäre. Sie könnte z. B. ohne besondere Schwierigkeiten von seiten der Krankenhäuser oder auch bakteriologischer Untersuchungsanstalten erfolgen. In Paris ist während des jetzigen Krieges der Bevölkerung Gelegenheit gegeben, sich in Ambulatorien gegen Typhus schutzimpfen zu lassen (Kling [164]).

Bei Ausbruch von Epidemien unter der Bevölkerung käme eine möglichst umfangreiche Durchimpfung aller irgendwie gefährdeten Personen in Frage; hier sollte die Impfung ausgiebigst in Anwendung ge-



bracht werden. Besonders für gefährdete Personen im Alter von 15 bis 25 Jahren, bei denen eine Erkrankung häufiger ist wie in anderen Lebensaltern, ist die Impfung indiziert (Hartstock [135]). Ob die Impfung bei Gefährdung der Bevölkerung obligatorisch sein soll, dürfte auch fast zu verneinen sein. Es wäre genügend, jeden Gefährdeten auf die fakultative Impfung aufmerksam zu machen und ihn bei Weigerung einer schärferen Beobachtung zu unterwerfen. Für Angehörige und Hausgenossen von Bazillenträgern ist die Impfung als wertvolles Prophylaktikum anzusehen und entsprechend durchzuführen (Vincent [311]), auch hier dürfte die Impfung ohne Zwang anzuwenden sein. In der Zivilbevölkerung der Kolonien, besonders bei Eingeborenen, wäre bei Typhusepidemien eine Durchführung obligatorischer Impfung eher empfehlenswert wie auch in einem Land mit nicht einwandfreien hygienischen Verhältnissen.

Personen, die in die Kolonien oder in das Ausland gehen, wäre die Typhusimpfung anzuraten.

Bei Personen, die mit Typhuskranken oder -bazillen in ihrem Beruf häufiger in Berührung kommen, wäre eine Impfung in bestimmten Zwischenräumen unbedingt auszuführen. In erster Linie ist an Angestellte in bakteriologischen Untersuchungsanstalten, an Ärzte und Krankenwärterpersonal in Krankenhäusern gedacht. Hier kann ein indirekter Zwang zur Impfung dadurch ausgeübt werden, dass man die Übertragung der Stelle von der Impfung abhängig macht. In Irrenanstalten, wo der Typhus unter den Geisteskranken leicht Verbreitung finden kann, sollte jeder Insasse schutzgeimpft werden. Treten in Internaten, Schulen, Gefängnissen usw. Typhusfälle auf, so sind alle Personen der Anstalt zu impfen.

Die früheren Bedenken, dass kurz vor oder nach einer Infektion die Gefahr für das geimpfte Individuum vergrössert sei, sind durch die praktischen Erfahrungen beseitigt worden; man wird heute auch in Fällen, wo eine Infektion schon mit Gewissheit stattgefunden hat, nicht zögern, die Schutzimpfung anzuwenden; noch viel weniger wird man Bedenken haben, Individuen, die nur gefährdet sind oder in absehbarer Zeit sich einer Infektionsmöglichkeit aussetzen, gegen Typhus zu impfen. Soweit keine besonderen Kontraindikationen vorliegen, kann sich jede gefährdete Person der Impfung unterziehen.

Da die Impfung keinen absoluten Schutz verleiht, wird man trotz guter Durchimpfung — mag es sich um das Heer oder die Zivilbevölkerung handeln — niemals die übrigen hygienischen Massnahmen vernachlässigen. Man wird Bazillenträger absondern oder anderweitig unschädlich machen, ebenso alle anderen Infektionsmöglichkeiten zu unterbinden suchen, insbesondere wird man für gute Trinkwasserverhältnisse und einwandfreie Beseitigung der Fäkalien und Abwässer zu sorgen haben. Gehen gute hygienische Lebensbedingungen Hand in Hand mit einer umfangreichen Typhusschutzimpfung, so sind die Chancen für eine Typhusverbreitung auf das äusserste verringert. Dass unter solchen Bedingungen eine Ausbreitung des Typhus wirksam verhindert werden kann, hat der jetzige Krieg gelehrt.



Die Impfreaktion.

Fast jedes Individuum beantwortet die Schutzimpfung mit einer Reaktion seines Körpers. Die Reaktion ist lokaler und allgemeiner Natur.

Die lokale Reaktion an der Infektionsstelle äussert sich in Rötung, Schwellung, Spannungsgefühl und Druckempfindlichkeit; der Rötungshof hat durchschnittlich etwa die Grösse einer Hohlhand, er kann in seinem Durchmesser zwischen 3 und 15 cm schwanken (Schlesinger [299]). Nobel und Neuwirth (248) messen die Reaktionsrötung an der Impfstelle analog den Messungen Pirquets bei der Pockenschutzimpfung; es wird Länge, Breite, sowie Stärke der Rötung bestimmt, in den meisten Fällen hat die Rötung einen Durchmesser von 10 cm. Die lokale Reaktion wird sehr selten vermisst. Sie beginnt etwa zwei Stunden nach der Impfung mit schmerzhafter Rötung, steigert sich bis etwa 24 Stunden nach der Impfung, um nach erreichtem Höhepunkt langsam abzuflauen. Die Rötung, die bisweilen von Unkundigen als Erysipel bezeichnet wird, hat mit dieser Erkrankung nicht das geringste zu tun. Nach zwei Tagen ist die Reaktion meist verklungen. Bis zu drei und vier Tagen ist ein leichtes Schmerzgefühl bei Druck vorhanden. Die Reaktion ist bei der zweiten Impfung meist stärker wie bei der ersten Injektion, bei der dritten Impfung ist sie wieder geringer (Römer [279], Stieve [327]. In vielen Fällen setzt, nach eigenen Beobachtungen, die Reaktion bei der zweiten Impfung schneller wie bei der ersten ein. Die stärkere Reaktion und das frühere Einsetzen bei der zweiten Impfung dürfte sich durch die doppelte Impfmenge erklären lassen; Anaphylaxie und ähnliche Erscheinungen brauchen wohl nicht zur Erklärung herangezogen zu werden. Hautabschilferungen, lokale Eiterbildung sind nicht nachweisbar. Wright (369) fand längere Zeit nach der Impfung in vereinzelten Fällen knötchenförmige Infiltrate; nach eigenen Erfahrungen wurden leichte und kurzdauernde Infiltrate an der Injektionsstelle nur sehr selten gefunden. Hin und wieder traten nach Abklingen der Reaktion an der Impfstelle neue Schmerzen, besonders starkes Jucken auf (Flemming 15a, eigene Beobachtungen).

Im Anschluss an die Impfung kommt es in einzelnen Fällen zu einer Schwellung der regionären Lymphdrüsen; einige Stunden nach der Impfung lässt sich vielfach Druckempfindlichkeit der Achseldrüsen feststellen. Stieve (327) sah in 35 % leichte Drüsenschwellungen. Zuweilen treten die Lymphbahnen, besonders bei blonden und rothaarigen Individuen, als rote Stränge hervor. Hin und wieder kann es zu einer leichten, vorübergehenden Bewegungsbehinderung des Armes kommen. Lymphdrüsenschwellung und Lymphangitis sind durchweg sehr leichter Natur und verschwinden nach kürzester Zeit.

Die Allgemeinreaktion äussert sich in subjektiven und objektiven Beschwerden. Etwa ½—4 Stunden nach der Impfung setzen die ersten Erscheinungen ein. Cahn-Bronner (51) beobachtete nicht selten Spätreaktionen, wobei die Erscheinungen etwa 36 Stunden nach der Impfung einsetzen. Der Impfling fühlt sich abgeschlagen, leicht benommen und hat keinen Appetit. Nicht mit Unrecht vergleicht Stieve (327) diesen Zustand mit den Folgen reichlicheren Alkoholgenusses. Man



kann auch die Allgemeinreaktion mit einem leichten Influenzaanfall vergleichen.

Zu diesen weniger umschriebenen Erscheinungen treten Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Unruhe, starkes Herzklopfen, Frösteln und bisweilen ein Schweissausbruch. Der Schlaf in der Nacht ist meist unruhig und durch starkes Träumen gestört. Seltenere Erscheinungen sind vorübergehender Stuhldrang mit starken Leibschmerzen und Durchfall, Schmerz in der Milzgegend Erbrechen, Augenflimmern und Farbensehen.

Die Allgemeinerscheinungen dauern 18—20 Stunden an und sind gewöhnlich in etwa 36 Stunden verschwunden, zuweilen bleibt eine allgemeine Körpermattigkeit einige Tage länger zurück. Die Allgemeinerscheinungen sind ebenfalls nach der zweiten Impfung meist etwas häufiger und stärker wie bei der ersten Impfung, nach der dritten Impfung sind sie fast immer sehr gering. Die Allgemeinerscheinungen scheinen auch nach der zweiten Injektion schneller wie nach der ersten einzusetzen. Die Erklärung ist wie für die der lokalen Reaktion in der doppelten Impfdosis zu suchen. Eine Anzahl Geimpfter zeigte keinerlei Allgemeinerscheinungen. Römer (279) sah leichte Allgemeinerscheinungen ohne besondere Beschwerden nach erster Injektion in 77 %, nach zweiter in 72 % und nach dritter in 83 %.

Nach Wright (369) werden die Allgemeinerscheinungen erhöht und ihr Eintritt beschleunigt, wenn die Impflinge vorher sich grösseren körperlichen Anstrengungen unterzogen oder gefastet hatten. Hiltmann (140) sah heftigere Reaktionen vorwiegend bei Bettlägerigen, Verwundeten oder solchen, wo die natürliche Widerstandskraft durch eine Krankheit geschwächt war.

Späterscheinungen treten als Allgemeinreaktion nicht auf. Zuweilen stellen sich an vernarbten Wunden, Kallus, Schwarten, alten Kontusionen Schmerzen nach einer Impfung ein.

Nicht selten stellt sich nach der Impfung Fieber ein. Das Fieber beginnt meist einige Stunden nach der Impfung, hat nach etwa 16 Stunden seine grösste Höhe und dauert selten länger wie 24 Stunden. Schlesinger sah bei 23 % seiner Impflinge erhöhte Temperatur, bei 5% Fieber. Toenissen (335) bei 1780 Personen in 0,8% Fieber über 38°, in 0,2 % über 39°. Stieve (327) in 21 % über 38°, in 3,8 % über 40°. An einem verhältnismässig grossen Zahlenmaterial konnte Russell bei der amerikanischen Armee Beobachtungen über das Eintreten des Fiebers machen. (Impfstoff abgetötet bei 56 %):

	nach I. Impfung (10 757 Fälle)	nach II. Impfung (10 388 Fälle)	nach III. Impfung (8038 Fälle)
keine Temperatur	62 %	67,83 %	78,32 %
bis 38°!	32,3 „	25,67 „	16,24 „
von 38—39° . .	5 „	6,03 „	5,05 „
über 39° . . .	7 „	0,46 „	0,24 „

Auch das Fieber nimmt mit der Zahl der Impfungen ab. Seiffert und Niedieck (314) teilen ein Verfahren mit, die Durchschnittstemperaturkurven graphisch wiederzugeben. Einmal kann man Kurven zum Vergleich darstellen, wenn man die Temperaturen bei gleichen Leuten



vor und 6 Stunden nach der Impfung misst und Kurven gewinnt, indem man auf der Ordinate die Temperaturdifferenzen von einem Nullpunkt aus in positivem oder negativem Sinne einträgt, während auf der Abszisse die Zahl der Fälle mit gleichen Temperaturschwankungen eingezeichnet werden. Die andere Methode besteht darin, dass man die Zahl der Individuen, deren Temperatur über 37° ging, auf der Ordinate einträgt, während man auf die Abszisse die verschiedenen Zeiten der Messung angibt. Es lassen sich so Durchschnittskurven herstellen, denen man zum Vergleich die Durchschnittskurve gesunder Ungeimpfter zugrunde legt. Am Kurvenbild kann man die wechselnden Reaktionen der verschiedenen Impfungen und Impfstoffe vergleichen. Durch die graphische Darstellung wird der Vergleich sehr erleichtert.

Die Temperatursteigerung nach der Impfung ist zu erklären durch den Reiz der Typhusendotoxine auf das temperaturregelnde Zentrum (Paltauf 254). Dieser Reiz dürfte kein vollkommen spezifischer sein, da der Körper auf parenterale Zufuhr körperfremden Eiweisses fast immer mit Temperatursteigerung antwortet. Die quantitative Steigerung scheint für eine besondere Giftigkeit des Typhusimpfstoffes zu sprechen, da meist höhere Temperaturgrade nach einer Impfung mit Choleravibrionen ausbleiben.

Mit erhöhtem Fieber wird der Puls frequenter. Nach Laquer (181) wird die Pulsfrequenz durch die Impfung um etwa 1—3 Schlag in der Minute erhöht; wenn auch die Vermehrung gering ist, muss sie doch als Zeichen einer Körperreaktion angesehen werden.

Nach Russell (282) soll eine starke Impfreaktion dafür sprechen, dass der Körper wenig widerstandsfähig gegen Typhus ist. Ob man seine Annahme als gesichert hinnehmen darf, steht dahin. Ohne Zweifel deutet eine starke Reaktion auf hohe Empfindlichkeit gegen Typhusendotoxin; die Widerstandsfähigkeit des Körpers geht aber nicht immer mit der Empfindlichkeit parallel, sondern ist wohl mehr davon abhängig, wie der Körper mit einer Bildung von Schutzstoffen reagiert.

Die Intensität der Impfreaktion ist einmal abhängig von der individuellen Empfindlichkeit der Geimpften und ferner von der Art und Dose des verwandten Impfstoffes. Die Reaktionen wechseln bei gleichem Impfstoff oft ausserordentlich. Während manche Individuen von einer Impfung gar nichts verspüren, zeigen andere wiederum ein ausgeprägtes Krankheitsbild. Worin die wechselnde Empfindlichkeit begründet ist, kann nicht gesagt werden. Es macht aber den Eindruck, dass besonders sensitive und neuropathische Naturen sehr stark reaktionsfähig sind. Immerhin ist auch hier eine Regel nicht aufstellbar. Der Franzose reagiert durchschnittlich stärker wie der Russe auf die Impfung; es kann wohl angenommen werden, dass die grössere Sensibilität des Franzosen hierbei eine grössere Rolle spielt. Der Farbige pflegt auf die Impfung ebenfalls weniger zu reagieren wie der Weisse und Bastard. (Eggert und Kuhn 15a), auch hier dürfte obige Erklärung eine gewisse Geltung haben.

Lokal- und Allgemeinreaktion gehen bei den gleichen Individuen sehr oft nicht parallel. Bei einer starken Lokalreaktion kann eine Allgemeinreaktion vollkommen fehlen und umgekehrt. Wie viel hierbei Konstitution und besondere Verhältnisse mitspielen, kann nicht gesagt



werden. Kinder pflegen auf eine Typhusimpfung wesentlich geringer zu reagieren wie Erwachsene (Cammaert [52], Russell [285]); mit höherem Lebensalter nimmt die Reaktionsfähigkeit ebenfalls ab. Auch bei Kindern traten üble Nachwirkungen nicht ein (Russell 285).

Weiterhin ist die Stärke der Reaktion abhängig von den verschiedenen Impfstoffen. Bei Verwendung verschieden hergestellter Impfstoffe zeigte sich eine gruppenweise verschiedene Durchschnittsstärke der Reaktion (Sinnhuber 318). Bei der Erörterung dieser Frage muss offen gelassen werden, wie weit diese Änderung der Reaktion einmal abhängig von der dem Körper zugeführten wirksamen Antigenmenge ist und zweitens von der Veränderung, die der Impfstoff durch verschiedene Darstellungsweise erlitten hat. Die bisher veröffentlichten Beobachtungen lassen nicht darauf schließen, dass bei den Vergleichen auf eine exakte Dosierung der wirksamen Antigenmengen immer genügend Rücksicht genommen ist. Immerhin dürften die Zahlen gewisse Anhaltspunkte geben, wenn auch — dies mag vorweg genommen werden — die Beobachtungen, mögen sie in ihrer Art noch so exakt angestellt sein, einen bindenden Schluss nicht erlauben.

Boehnke (36) hat die Reaktionsstärken für verschiedene Impfstoffe zusammengestellt:

Impfstoff nach	keine oder sehr schwache Reaktion, ohne Fieber	schwere Reaktion, 37°—38°	starke Reaktion, 38°—39° und mehr
Pfeiffer-Kolle (65°)	——	25	75
Wright (60°)	82,5	14	4,5
Russell (54°)	94,3	5,3	0,4
Vincent (Äther)	81,48	14,81	3,7
Vincent (Autolyse)	94,3	5,7	0

Aus den Zahlen kann geschlossen werden, dass die geringer erhitzten Impfstoffe auch geringere Reaktionen hervorrufen (Neumayer).

Weitere Beweise bringt folgende Tabelle:

Temperatur in $^0/_0$ bei:	I.	II.	III. Impfung
1. Stieve (Impfstoff nach Russell) .	24,4	15,3	7,0
2. Basten (a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt)	—	10,5	—
3. „ (a. d. hyg. Institut Jena) . .	4,8	1,9	1,9
4. „ (a. d. Kaiser Wilhelm-Akademie)	10,0	21,3	4,5

Nicolle, Conor und Conseil (244) konstatieren das Fehlen jeder lokalen Reaktion bei Impfstoffen, die 55—52° erhitzt waren; die Allgemeinerscheinungen waren nicht gemildert. Weichardt (364) findet die lokale Reaktion geringer bei auf 60° erhitzten Impfstoffen wie bei höher erhitzten. Kraus (172) sah geringe Reaktionen bei dem Impfstoff Leishmans, fast gar keine Reaktion bei dem mit Äther behandelten Stoffe Vincents. Nach Castellani (53) sind lokale und allgemeine Reaktionen bei abgeschwächten, lebenden Bazillen nicht stärker wie bei anderen Impfstoffen.

Nach Sawyer (297) ist die Reaktion bei sensibilisierten Bakterien sehr gering. Nach Lentz (187) fehlt dem Fornetschen dialysierten



Impfstoff jede stärkere, subjektiv empfundene Reaktion, Lentz betont aber auch den geringen Antigengehalt des Fornetschen Impfstoffes, durch den die geringere Reaktion erklärt sein dürfte.

Sachs (290) benutzte einen polyvalenten Impfstoff, der in 88 % fast keine Erscheinungen machte und nur in 1—2 % schwerere Reaktionen und Fieber bis 40° hervorrief.

Die Frage, wie weit die Darstellung der Impfstoffe auf die Reaktion von Einfluss ist, bedarf wohl weiterer vergleichender Untersuchungen auf exakter Basis (gleiche wirksame Antigenmenge, grössere Beobachtungsreihen unter gleichen Bedingungen). Man darf aber wohl schon heute annehmen, dass eine möglichst schonende Herstellung des Impfstoffes, besonders die Abtötung der Bakterien bei möglichst niedrigen Temperaturgraden, die Reaktion mildert.

Vielfach wird dem Alkoholgenuss ein ungünstiger Einfluss auf die Impfreaktion zugeschrieben. Muschold und Steudel (15a) beobachteten bei starkem Alkoholgenuss vorübergehende, aber heftige örtliche Beschwerden. Wright (369) erklärt den reaktionssteigernden Einfluss des Alkohols durch eine, unter dem Einfluss der Impfung verlängerte Koagulationszeit des Blutes; hierdurch werde der seröse Erguss an der Impfstelle vermehrt und erzeuge stärkere, lokale Schmerzen. Nach eigenen Beobachtungen verstärkt der Alkoholgenuss nicht nur die lokale, sondern auch die allgemeine Reaktion. In gleichem Sinne ist die Mitteilung Stieves (327) zu verwerten, der bei den Geimpften durchschnittlich in 5 % Kopfschmerzen, nach Alkoholgenuss aber in 60 % feststellte. Auch dieser Befund gilt nicht als Regel; es hängt vielfach von individuellen Verschiedenheiten ab, wieweit die Reaktion durch Alkohol verstärkt wirkt. Auch nach starkem Alkoholgenuss kann jede Reaktion ausbleiben.

Durchschnittlich ist der Verlauf der Impfreaktion milde. Während unter den Impflingen eine grössere Zahl schwerer Erscheinungen heute eine Seltenheit ist, waren die Reaktionen bei früheren Impfungen offenbar wesentlich stärkere. Hierfür sprechen die Angaben über die Impfreaktion bei den für den Aufstand in Südwestafrika geimpften deutschen Soldaten sowie bei den geimpften Angehörigen der englischen Armee (Wright [369]). Es muss angenommen werden, dass in erster Linie sorgfältigere Zubereitung der Impfstoffe, bessere Übung in der Injektion, sowie ohne Zweifel ein schonenderes Abtöten der Bazillen bei niedrigeren Temperaturen die Ursachen der milderen Reaktion sind.

In gewissen Fällen treten bei den Impfungen stärkere Reaktionserscheinungen auf, die zum Teil mit bestehenden oder kurz zurückliegenden Krankheitserscheinungen in Zusammenhang zu bringen sind. In ihrer Ursache unbekannt ist das nicht seltene Auftreten von Herpes nach Impfungen. Flemming (15a) beobachtete bei 19,4 % seiner Impflinge einen Herpes labialis, der nach zwei Tagen eintrocknete; bisweilen trat ein Herpes auch an der Zunge und äusseren Hautstellen auf. Einen Herpes zoster im Gebiet des Plexus brachialis, der nach der Zeit der Entstehung durch die Impfung bedingt sein kann, beschreibt Budde (47). In diesem Falle wären nach Budde die Typhusendotoxine längs der Supraklavikularnerven aufwärts gewendet. Weitere Beobachtungen über Herpes werden mitgeteilt von Russell (282),



Torney und Kean (337), Gans (119), der unter 511 Impflingen 13 mal einen Herpes zoster labialis sah.

Über verschiedene Hauterscheinungen finden sich Bemerkungen bei Matko (218), der anscheinend mit einem sehr toxisch wirkenden Impfstoff (nach Besredka) arbeitete. Matko sah scharlach- und masernähnliche Exantheme, einmal eine Art von Erythema nodosum, weiterhin typhusartige „Roseolen", die schnell entstehen und verschwinden.

Auch Menzer (223) beschreibt nach Impfung das Auftreten typischer Roseolen, die rasch in diffuse Rötung übergehen, verbunden mit Darmstörungen. Vaternahm (341) sah in einem Fall bei Zweitimpfung am rechten Arm (Impfseite) das Entstehen eines typischen Impetigo contagiosum, er zweifelt aber selbst, dass diese Erkrankung in direktem Zusammenhang mit der Impfung stand. Schwarz (307) beschreibt einen urtikariaähnlichen Ausschlag nach Impfung, hält aber einen Zusammenhang für zweifelhaft, auch Schlesinger (299) sah wiederholt Urtikarien. Nach Bardach trat im Anschluss an die Impfung ein Fall von tertiärer Lues auf; vielleicht kann es ein zufälliges Zusammentreffen sein, vielleicht wirkte auch die Impfung ähnlich wie ein Trauma auslösend auf latente syphilitische Herde. Bei Matko [218] traten stärkere Reaktionen des lymphatischen Apparates ein. Neben der nicht selten mit der lokalen Reaktion zusammenhängenden Schwellung und Druckempfindlichkeit der regionären Drüsen sah er u. a. auch schmerzhafte Schwellung der Leistendrüsen.

Abszesse an der Impfstelle wurden im allgemeinen (Toeniessen [335] u. a.) nach der Impfung nie beobachtet. Nach Bujwid (48) kann es bei Unvorsichtigkeit (z. B. Stoss, Schlag) und Überanstrengung zur Bildung eines sterilen Abszesses kommen.

Knack (167) demonstrierte einen Fall von Neuritis ulnaris, Muskelatrophie, Parese und Sensibilitätsstörungen ohne Entartungsreaktion, 24 Stunden nach Impfung beginnend; er betont die grosse Möglichkeit eines Zusammenhanges mit der Impfung. Schlesinger (299) beschreibt ebenfalls eine Neuritis des Plexus brachialis nach Impfung, die aber auch als Alkoholneuritis gedeutet werden kann. Eine isolierte Neuritis vestibularis wird von Hirsch (144) auf eine Reizung der Vorhofnerven durch Typhusendotoxin zurückgeführt. Postrheumatische Neuralgien verschlimmern sich unter der Impfung (Hiltmann [140]). Bei Herzneurosen, besonders bei sensitiven Personen ist nach der Impfung die Pulsfrequenz stark vermehrt (Schlesinger [292]). Löwy (201) beobachtete nervöse Herzstörungen nach der Impfung. Koch (168) beschreibt zwei Impfkomplikationen, die nach seiner Ansicht offenbar auf neuropathischer Basis beruhen; ein Fall verlief wie ein abgeschwächter Typhus (als Merkwürdigkeit wird erwähnt, dass bei der Blutuntersuchung des Kranken kein Leukocyt im Blut nachweisbar war); bei dem anderen Falle traten starke krampfartige Schmerzen im Leib auf. Nach Salomon und Weber (293) bekamen Potatoren regelmässig starke Reaktionen.

Schwere Diarrhöen, längeres Erbrechen, Gewichtsverlust wurden von Russell (282) gesehen. Nach Matko (218) sind länger dauernde Leibschmerzen mit starkem Abführen nicht selten. Weiterhin beschreibt



er ruhrähnliche Erscheinungen ohne Bazillenbefund bei Soldaten, die 10 Monate vor der Impfung an Ruhr erkrankt gewesen waren.

Vorübergehende febrile Albuminurie und Zylindrurie wurden von Flemming (15a), Tornay und Kean (337), Schlesinger (299), Hetsch und Kutscher (114) gesehen. Matko (218) beobachtete viermal nach Impfung eine hämorrhagische Nephritis. Ob sie ihre Ursache in der Impfung hatte, muss bezweifelt werden, da bei der Häufigkeit der Nephritiden im Felde wahrscheinlicherweise der Ausbruch der Erkrankung zeitlich mit der Impfung zusammenfiel.

M. Wassermann (360) sah einmal bei auf 53° erhitztem Impfstoff bedrohliche Herzerscheinungen und hält es für möglich, dass bei einem derartig hergestellten Impfstoff bleibende Störungen von seiten des Herzens eintreten können. Seine Annahme stützt sich nur auf einen Fall, bei dem aber offenbar eine dauernde Schädigung nicht eintrat; sein Beobachtungsmaterial dürfte zu gering sein, um den Gedanken an die Möglichkeit dauernder Schädigung ernstlich aufkommen zu lassen. Von anderen Seiten sind Herzschädigungen nach der Impfung nicht beschrieben worden; die praktische Erfahrung scheint demnach gezeigt zu haben, das die Befürchtungen Wassermanns nicht zu Recht bestehen

Nach der Impfung beobachtete Cahn-Bronner (51) Fälle, die durchaus einem leichten Typhus glichen; Fieber, Leukopenie, Aneosinophilie, Milztumor, Agglutionstiter von 1:200 waren vorhanden, nur ein Bazillennachweis gelang nicht. Matko (218) beschreibt ein nach Impfung beobachtetes Krankheitsbild, das er als „Typhotoxikose" bezeichnet. Es äussert sich in längerem Fieber und Allgemeinerscheinungen, die an einen Typhus erinnern. Roseolen wurden gefunden, die Diazoreaktion war vorübergehend positiv. Die Agglutination war in der Hälfte der Fälle negativ. Da stets der Bazillenbefund negativ war, fasst Matko die Erscheinnngen als rein toxische auf; vielleicht konnte es sich um einen latenten, neuaufflackernden Typhus handeln, vielleicht um besondere Giftigkeit eines Impfstoffes. Die letztere Erklärung hat sehr viel Wahrscheinlichkeit, da Matko auch mehr wie andere Autoren schwerere Reaktionserscheinungen verschiedenster Art sah.

Cahn-Bronner (51) beobachtete öfter im Anschluss an die Impfungen, am häufigsten nach der ersten Impfung, leichte Störungen, die als anaphylaktisch gedeutet wurden; sie bestanden in leichtem Fieber und heftig juckendem urtikariaähnlichem Exanthem auf der Haut. Ein eigenartiges Krankheitsbild teilt Hecht (137) mit; ein 28 jähriger Mann, der vorher gegen Pocken und Cholera geimpft war, erkrankte sofort nach der Impfung mit Krämpfen in der Gesichtsmuskulatur, Erbrechen, Hautrötung und Juckreiz, nach einer Stunde war der Zustand, der einem anaphylaktischen Schock ähnelte, wieder normal.

Eine Impfung bei bestehenden Krankheiten oder in der Rekonvaleszenz kann zu einem Neuaufflammen der Krankheit und unter Umständen zu einer Verschlimmerung führen. Mehrfach finden sich Mitteilungen über das Aufflackern eines latenten oder eines in Rekonvaleszenz befindlichen Rheumatismus (Matko [218]). Cahn-Bronner (51) sah öfter katarrhalische Erscheinungen, wie Bronchitiden und Laryngitiden nach der Impfung aufflackern.



Ott (223) beschreibt multiple Venenthrombosen; Toeniessen (336) weist auf eine mögliche Neigung jugendlicher Personen zu Venenthrombosenbildung hin; er konnte vorübergehende Thrombosen, die zu keinen weiteren Schädigungen führten, zweimal nach Zweit- und Drittinjektionen beobachten. Diese sehr seltenen Erscheinungen sind nach seiner Ansicht vielleicht darauf zurückzuführen, dass die abgetöteten Typhusbazillen unter Umständen ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen hervorrufen können wie lebende Bazillen.

In einem Falle, wo bei der Impfung eines Tuberkulösen eine Erkrankung der Lungenspitze übersehen wurde, trat eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes mit stark vermehrtem Auswurf usw. ein (Gaethgens und Becker [117]). Hiltmann (140) sah Neuaufflammen der Erkrankungen bei Lungen- und Pleuraaffektionen. Ähnliches beobachtete Müller (235). Er konnte Zunahme der tuberkulösen Erscheinungen durch die Impfung röntgenologisch bestätigen. Es war eine deutliche Reaktion am tuberkulösen Herd nachzuweisen. In zwei Fällen stiegen die Temperaturen bis 39° und 40,5°. Müller glaubt, dass das Typhusendotoxin in analoger Weise wie das Tuberkulin auf tuberkulöse Affektionen wirke. Er empfiehlt daher Vorsicht bei fieberhaften Lungenspitzenkatarrhen und trockener Rippenfellentzündung. Matko (218) sah ebenfalls Aufflackern tuberkulöser Prozesse, einmal sogar nach einer Impfung die Entwicklung einer miliaren Tuberkulose; immerhin ist eine Verschlimmerung der Tuberkulose nicht die Regel, so konnte er einen Mann, der 14 Tage zuvor eine Hämoptoe durchgemacht hat, ohne besondere Störungen impfen.

Bei Freund (254) wie auch bei anderen kam es bei einem alten Malariafall nach Impfung zu einem Malariarezidiv. Dziembowski (89) sah mehrfach, dass die Impfung bei russischen Kriegsgefangenen Malariaanfälle auslöste. Berger (37) bekam bei 27 geimpften Personen mit alter Malaria kein Rezidiv.

Von vielen Seiten wird angenommen, dass Typhuskranke auch längere Zeit nach ihrer Heilung stärker auf eine Typhusimpfung reagieren. Leute, die einmal an Typhus erkrankt waren, sollen nach Wright (369) bei einer einige Monate später folgenden Impfung mit starken Schmerzen an der Impfstelle reagieren. Dieser Befund konnte nicht allgemein bestätigt werden. Nach Eggert und Kuhn (14a) reagieren Typhusrekonvaleszenten 6—7 Wochen nach der Erkrankung auf die Impfung mit etwas stärkerer Reaktion und Temperatur wie die übrigen Impflinge, 13—15 Wochen nach überstandener Erkrankung ist eine stärkere Reaktion unsicher. Bei einem Impfling, der Typhus vor 6 Jahren durchgemacht hat, trat keine Reaktion ein. Bei Albert und Mendenhall (1) reagierte ein Mann, der vor 9 Jahren Typhus durchgemacht hatte, auf die erste Reaktion mit einer heftigen Rötung und Schwellung des Oberarms, auf die zweite Impfung mit hohem Fieber und vorübergehenden Delirien. Schlesinger (299) impfte frühere Typhuskranke ohne besondere Reaktion. Gaethgens und Becker (117) sahen bei einem Impfling, der vor etwa 10 Jahren einen Typhus durchgemacht hatte, stärkere Reaktionserscheinungen, Temperaturen bis zu 40,2, Schwellung der Achseldrüsen und Herpes labialis; sie konnten dagegen in einem anderen Fall keine stärkere Reaktion feststellen. Nach Moro (233) traten bei



einem Manne, der vor einem Jahr Typhus durchgemacht hatte, kurze Zeit nach der ersten Impfung Schüttelfröste unter Aufschnellen der Temperatur auf 40°, Mattigkeit, Übelheit und Kopfschmerz bei geringer Lokalreaktion ein; die starke Reaktion klang bald wieder ab. Die Schutzimpfung soll bei Typhusbazillenträger besonders an Gallenblase und Niere eine ausgeprägte Herdreaktion auslösen, die Cummins-Lyle (208) entsprechend den Erscheinungen einer Tuberkulinreaktion als Überempfindlichkeitsphänomen erklären will. Bei Leuten, die einen positiven Gruber-Widal haben, soll die Impfung nach Löwy (201) nur gering verstärkte Allgemeinreaktionen auslösen; frühere Typhuskranke ohne positive Agglutinine reagieren dagegen entsprechend wie andere Individuen. Bei Geimpften bei Beginn der Erkrankung war nach Sappington (296) die Impfreaktion schwächer wie bei Gesunden. Cummins-Lyle (79) befürchtet, dass bei Typhusbazillenträgern stärkere Reaktionen eintreten können, positive Befunde liegen anscheinend noch nicht vor.

Eine typische Typhuserkrankung wird durch die Impfung nicht hervorgerufen. In den Fällen, wo sich an eine Impfung ein Typhus anschliesst, darf man mit Bestimmtheit sagen, dass vorher eine Infektion mit Bazillen stattgefunden hat. Da bisweilen die Impfung die Manifestation der Typhuserkrankung früher auslöst, ist es möglich, dass das Reaktionsfieber in das Typhusfieber übergeht (Paltauf [254]). Man hat die Fälle als unbewiesen und falsch beobachtet anzusehen, in denen ein Typhus durch die Impfung erzeugt sein soll. Es mag u. a. nur darauf hingewiesen werden, dass eine Typhuserkrankung nach subkutanen Injektion bei Menschen nicht eintreten kann, wenn man die Voraussetzung gelten lassen will, dass die im Impfstoff enthaltenen Bazillen nicht vollkommen abgetötet waren. Überblickt man die verschiedenen Befunde, die für stärkere Impfreaktionen bzw. Impfkomplikationen sprechen, so kann zunächst festgestellt werden, dass bisher in der Literatur kein Fall vorliegt, der auf eine dauernde Gesundheitsschädigung eines bei der Impfung gesunden Menschen schliessen lässt. Nach Wright (369), der bei der Einführung der Typhusschutzimpfung in der englischen Armee, bei der grossen Zahl der englischen Impfgegner, schwere Kämpfe durchzumachen hatte, sind keinerlei bleibende Gesundheitsschädigungen nach einer Impfung zurückgeblieben. Sollte unter der grossen Zahl der Impfungen eine stärkere Schädigung der Gesundheit bei einem Impfling zurückgeblieben sein, so könnte man sicher sein, dass die englischen Impfgegner diesen Fall gegen Wright ausgenutzt hätten. Schon hieraus kann ersehen werden, dass der Impfung eine bleibende Gesundheitsschädigung in England nicht nachzuweisen war. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Wright, der gegen heute verhältnismässig hohe Impfdosen anwandte, recht oft schwere Allgemeinerscheinungen beobachtete. Anderwärts liegen ebensowenig Beweise für dauernde Gesundheitsschädigungen vor. Askanazy (7a) berichtet über einen sich an die Schutzimpfung unmittelbar anschliessenden Todesfall. Die Sektion ergab chronische Myokarditis mit frischen leukozytären Infiltraten, ein Zusammenhang dieser Prozesse mit der Schutzimpfung ist als ausgeschlossen zu betrachten. Gruber (7a) berichtet über einen ähnlichen Fall, in dem ebenfalls eine krankhafte Herzveränderung als Todesursache anzusehen war. Lubarsch (7a) sezierte einen Schutz-

geimpften, die Sektion ergab Status thymo-lymphaticus und Polyomyelitis anterior. Beitzke (7a) wies bei 3 kurz nach der Impfung Gestorbenen sichere Typhuserkrankung nach; die Impfung war in der Inkubationszeit erfolgt. Borst (7a) fand bei seinen Sektionen häufig Status lymphaticus und Milzvergrösserung, letztere ist wohl auf die Impfung zurückzuführen. Benda fand in einem Falle als Todesursache einen Morbus maculosus, in den beiden anderen kann die Typhusimpfung von indirektem Einfluss auf den Tod gewesen sein. Durch Sektion sichergestellte Beweise, dass eine Impfung an sich zum Tod führen kann, liegen nicht vor.

Nach Hünermann (170a) kam es bei den nach Millionen zählenden Impfungen in der deutschen Armee nur zu ganz vereinzelten Schädigungen, niemals zu einem Todesfall. Verschiedene Komplikationen der Impfung sind oben erwähnt, bei ihnen handelt es sich in den meisten Fällen um Personen, bei denen Krankheitszustände bei oder kurz vor der Impfung nachzuweisen waren. Auch hier liegen einwandfreie und ausführlichere Mitteilungen über dauernde Schädigungen nicht vor. Fast durchweg wird festgestellt, dass eine Heilung nach kürzerer Zeit eintrat. In manchen Fällen ist es sehr zweifelhaft, ob die der Impfung folgenden Krankheitszustände von dieser verursacht wurden; meist stehen sie nur in einem zufälligen Zusammenhang. Bei vereinzelten Fällen kann angenommen werden, dass die Impfung Krankheitszustände frühzeitig oder neu ausgelöst hat. Man wird in derartigen Fällen die Mahnung sehen, nicht ohne weiteres jede Person zu impfen. Es darf aber heute schon mit Bestimmtheit gesagt werden, dass eine Impfung bei gesunden Individuen ohne Gefahr für ihre Gesundheit durchgeführt werden kann. Es dürfte von grösstem Wert sein, jeder angeblichen Komplikation mit dauernder oder schwererer Gesundheitsstörung nachzugehen und durch fachmännische Klarstellung den ohne Zweifel nach dem Frieden einsetzenden Bestrebungen gegen die Typhusschutzimpfung die Möglichkeit zu nehmen, aus unklaren Fällen für ihre Sache Propaganda zu machen. Die Durchführung dieser Forderung dürfte für die Zukunft der Impfung von Nutzen sein und ihr manchen Kampf, den sie sonst in gleicher Weise wie die Schutzpockenimpfung zweifellos durchfechten muss, ersparen.

Kontraindikationen bei der Typhus-Schutzimpfung.

Von verschiedenen Seiten sind Kontraindikationen gegen eine Impfung genannt worden. Besredka (20) kennt keinerlei Kontraindikationen bei der Schutzimpfung.

Stieve (327) schliesst Tuberkuloseverdächtige, schwächliche und kränkliche Individuen von der Impfung aus. Richardson und Sponer (276) wollen bei latenten chronischen Erkrankungen, da Neuerscheinungen befürchtet werden müssen, sowie bei erhöhter Körpertemperatur nicht impfen.

Koch (188) rät, im allgemeinen Individuen mit ausgeprägter Organneurose nicht zu impfen, da Neurotiker besonders zu Reaktionen neigen.



Kling (164) führt als Gegenindikationen der Impfung an: Überstehen von Typhus, Erkrankung an Scharlach, Nephritis, Bronchitis, Pleuritis, diarrhöische Erscheinungen.

Klose (165) sieht ein Impfhindernis bei Fieber, Grippe, Bronchitis, leichter Angina, Magen- und Darmkatarrh, Tripper, manifester Malaria, Syphilis und Tuberkulose. Alte Malariakranke erhalten vor und am Tage der Impfung 1,0 g Chinin. Cinea, Combiescu, Balteanu (69) glauben, dass bei Tuberkulose und Mumps ohne Schaden geimpft werden kann.

Gaethgens und Becker (117) raten ab, bei Hämoptoe, Nieren- und Bauchfelltuberkulose die Impfung vorzunehmen. Weichardt (364) glaubt, dass durch die Impfung latente Infektionsprozesse wieder mobilisiert werden können.

Schwarz (307) impfte in Südwestafrika frühere Typhusfälle nicht; bei Malaria verwandte er kleinere Dosen.

Die Verordnung über Schutzimpfungen [164] in der französischen Armee lässt die Impfung nur bei ganz gesunden Individuen zu; Anämie, Überanstrengung, irgendwelche akuten und chronischen Krankheiten (auch in der Rekonvaleszenz) gelten als Kontraindikation, bei Verdacht einer Nierenerkrankung hat vor der Impfung eine Urinuntersuchung stattzufinden. Bei alter Malaria ist ein Tag vor der Impfung Chinin zu geben. Syphilitiker können geimpft werden. Nach der Verordnung über Schutzimpfung (306 a) für Rumänien gelten als Kontraindikationen akute und chronische Erkrankungen wie: Influenza, Diphtherie, Bronchitis, Enteritiden, Tuberkulose, Nephritis und Herzkrankheiten. Empfohlen wird, Herz und Nieren zu untersuchen, wenn Zeichen einer vorhergegangenen oder bestehenden Nierenkrankheit vorhanden sind oder wenn der Impfling das 45. Lebensjahr überschritten hat.

Engelhorn (93) impfte 70 Schwangere in den letzten Monaten der Schwangerschaft und 50 Wöchnerinenn ohne Schaden für Mutter und Kind und konnte nur leichtere Störungen des Allgemeinbefindens nach der Impfung konstatieren. Lamb (179) beobachtete in 53 $^0/_0$ Störungen der Menstruation und stärkere Reaktionen bei der Impfung und verlegt ihren Termin wenige Tage nach Ende der Periode. Bei Menstruation soll die Impfung nicht stattfinden (Stieve [327]), da die Reaktionen während der Periode stärker sind; besonders häufig wurde Schwindelgefühl bei geimpften Menstruierenden beobachtet.

In den mitgeteilten Zitaten sind die verschiedensten Krankheiten genannt. Über manche Krankheitszustände als Kontraindikation sind die Meinungen geteilt. Es wird daher zusammenfassend zu erörtern sein, wie man sich auf Grund des bisher vorliegenden Materials bei Abweisung der Impflinge verhalten soll.

Wiederholt wird die Impfung nach überstandenem Typhus abgelehnt, da die Impfung stärkere Reaktionen hervorrufen soll. Wie oben gezeigt wurde, sind die Reaktionen nach einer Typhuserkrankung teils individuell sehr verschieden, teils auch von der Zeit abhängig, die zwischen Typhuserkrankung und Impfung liegt. Da einmal die individuelle abnorme Reaktionsfähigkeit des Individuums nicht vorausgesagt werden kann, anderseits starke Reaktionen bei alten abgeheilten Typhus-

fällen nach kurzer Zeit ohne Dauerschädigung des Individuums ablaufen, dürfte die persönliche abnorme Reaktionsfähigkeit, die an sich auch bei ehemaligen Typhuskranken eine Seltenheit ist, nicht als Kontraindikation gegen die Impfung gelten. Die kurze Zeit nach einer Erkrankung stattfindende Impfung scheint in einem nicht unerheblichen Teil von Fällen zu stärkeren Reaktionen zu führen. Da man annehmen darf, dass eine überstandene Typhuserkrankung einen gewissen Schutz gegen eine Neuerkrankung schafft, dürfte eine vor kurzer Zeit (etwa ein Jahr) überstandene Typhuserkrankung als Kontraindikation (bei der Möglichkeit abnormer Reaktion) aufgestellt werden. Es dürfte sich aber empfehlen, nicht jeden überstandenen Typhus als Kontraindikation anzunehmen, sondern nur solche Fälle, in denen die Krankheit ein Jahr zurückliegt. Ältere Fälle können ohne grösseres Risiko geimpft werden; ihre Impfung würde auch bei einer grösseren Infektionsgefahr notwendig erscheinen, da in dieser Zeit sehr oft der durch die Krankheit erworbene Impfschutz erloschen sein dürfte.

Andere akute Infektionskrankheiten (hierzu wären auch Lungen-, Rippenfell-, Herzbeutelentzündungen, Nephritis usw. zu zählen), die vollkommen abgeheilt sind, brauchen nicht als Gegenindikation zu gelten. Befinden sich aber Individuen nach derartigen Krankheiten in der Rekonvaleszenz, so wäre eine Impfung nicht zu empfehlen. Akuter Tripper ist kaum als Kontraindikation anzusehen. Unter den chronischen Infektionskrankheiten kommt vor allem Tuberkulose und Syphilis in Frage. Einer Impfung bei manifester Tuberkulose, mag es sich um Lungen-, Knochen- oder Tuberkulose anderer Organe handeln, ist zu widerraten, auch wenn es sich um leichtere Fälle handelt, da es doch nicht ganz unwahrscheinlich ist, dass unter der Impfung der Krankheitsprozess sich verschlimmern kann. Geheilte Tuberkulöse dürften zur Impfung herangezogen werden, wenn etwa ein halbes Jahr manifeste Symptome nicht mehr feststellbar waren. In zweifelhaften Fällen wäre es angebracht, vorsichtig zu sein und unter Umständen die Impfung zu unterlassen. Bei manifester Syphilis scheint, wenn es sich nicht um stärkere Allgemeinerscheinungen handelt, die Impfung gut vertragen zu werden. Sie braucht daher unter Einschränkung auf die Fälle, wo es sich um Allgemeinerkrankte handelt, nicht als Kontraindikation aufgefasst zu werden.

Während einer Krankheit irgend welcher Art sollen nach Möglichkeit Impfungen nicht vorgenommen werden, insbesondere ist vor der Impfung zu warnen, wenn die Krankheit mit Fieber verbunden ist. Bei Unpässlichkeit, Anginen, Laryngitis, Bronchitis, Influenza, Magen- und Darmerkrankungen leichterer Form wird man bald nach der Heilung impfen dürfen. Bei rheumatischen Erkrankungen, Gelenkentzündungen und ähnlichen Leiden dürfte ein etwas grösserer Intervall zwischen Heilung und Impfung geboten sein. Bei stärkeren Herzfehlern ist die Impfung als bedenklich anzusehen und möglichst zu vermeiden. Ebenso wird man bei ausgesprochener Arteriosklerose die Impfung besser unterlassen. Bei Erkrankungen auf neuropathischer Basis dürfte ebenfalls Vorsicht am Platze sein. Hautkrankheiten leichteren Grades sind keine Kontraindikationen, bei Ekzemen müsste mit besonderer Vorsicht geimpft werden. Bei nichteiternden Wunden kann geimpft



werden. Liegt der Verdacht einer Nierenschädigung vor, so muss vor der Impfung eine genaue Urinuntersuchung erfolgen.

Bei Frauen soll während der Periode nicht geimpft werden, auch wäre wohl die Impfung in den letzten Wochen der Schwangerschaft zu unterlassen. Bei Personen in hohem Alter kann ohne Bedenken geimpft werden, wenn Herz- und Gefässsystem gesund sind. Kinder können ebenfalls geimpft werden, wenn die Impfdosis entsprechend verringert wird.

Das Blutbild unter dem Einfluss der Schutzimpfung.

Unter dem Einfluss der Impfung weist das Blutbild bestimmte Veränderungen auf. Während Erythrocyten durch die Impfung nicht an Zahl verändert werden, treten bei den Leukozyten und Lymphozyten gesetzmässige Änderungen ihrer Zahl und ihres gegenseitigen Verhältnisses auf. Die besten Beobachtungen über das durch die Impfung geänderte Blutbild hat Stieve (328) mitgeteilt. Nach einmaliger Infektion steigt kurze Zeit die Zahl der neutrophilen Leukozyten, um sich dann deutlich zu vermindern. Die Lymphozyten zeigen geringe Vermehrung. Die Zahl der Eosinophilen weist eine sehr geringe Verminderung auf. Nach 10—12 Tage ist das Blutbild in seiner absoluten Zahl und Verhältniszahl seiner Elemente wieder zur Norm zurückgekehrt. Nach der zweiten Impfung tritt abermals eine leichte Verminderung der Neutrophilen und eine Vermehrung der Lymphozyten auf. Nach 16—18 Tagen ist das normale Bild wieder erreicht. Nach der dritten Impfung sind die Veränderungen ähnlich, aber geringgradiger. Bei den Lymphocyten ist eine Vermehrung kaum sichtbar, eine Verminderung der Neutrophilen dagegen noch festzustellen.

Nach 20—26 Tagen war das Blutbild in allen Fällen wieder normal. Ein Einfluss der Impfung auf Blutplättchen und auf Fibrin war nicht nachweisbar. In etwa $^2/_3$ der geimpften Fälle konnten die gleichen Blutveränderungen festgestellt werden, leichter Anstieg, dann stärkere Abnahme der Neutrophilen, geringgradige, aber deutliche Vermehrung der Lymphozyten und sehr geringe Verminderung der Eosinophilen Mehr oder minder zeigen die einzelnen Fälle untereinander starke Abweichungen; ausgeprägte Leukopenien wurden nur sehr selten beobachtet. Im allgemeinen stimmen die Beobachtungen anderer Autoren mit Stieve überein. Reichmann (271), Ziersch (373), Ickert (150), Hage und Korff-Petersen (131), Schneider (301), Lipp (197) kamen in bezug auf Leuko- und Lymphozyten zu gleichen Ergebnissen. Nach Ickert (150) waren die neutrophilen Leukozyten nach Impfung zu 22—66 $^0/_0$ im Verhältnis zur Normalen 67—70 $^0/_0$, die Lymphozyten zu 27—60 $^0/_0$ gegenüber der Normalen 20—25 $^0/_0$ vorhanden. Nach Albert und Mendenhall (1) sind die polynukleären, neutrophilen und grossen mononukleären Leukozyten acht Stunden nach der Impfung vermehrt, nehmen dann ab und zeigen nach 2—3 Tagen wieder normale Werte, die Lymphozyten zeigen nur eine geringe Abnahme. Rodet (278) konnte an intravenös mit Typhusbazillen behandelten Pferden entsprechende Beobachtungen machen, zuerst Auftreten einer vorübergehenden Hypoleukozytose, dann einer geringeren oder grösseren Hyper-



leukozytose. Bloch und Creuzé (32), die zweistündlich nach der Impfung das Blut untersuchten, fanden geringe Schwankungen des Leukozytengehaltes, sehen aber keine vorübergehende Leukopenie. Daretti (80) will bei 14 Patienten eine mehrere Tage dauernde starke Leukozytose beobachtet haben, eine Verminderung der Neutrophilen ist ihm entgangen. Schneider (301) sah völliges Verschwinden der eosinophilen Leukozyten für Wochen bis Monate; auch Lipp (197) hat ausgeprägte, aber vorübergehende Eosinophilie gesehen. Hin und wieder wurden auch Übergangsformen im Blut beobachtet.

Die von den Beobachtungen Stieves abweichenden Resultate dürften, soweit Beobachtungsfehler nicht vorliegen, auf die verschieden intensive Wirkung der Impfstoffe zurückzuführen sein, insbesondere dürfte dieses für die Befunde stärkerer Aneosinophilie gelten.

Im ganzen ähneln die Veränderungen des Blutbildes den Erscheinungen im Blut bei Typhuskranken. Die für Typhus charakteristische Leukopenie findet sich in abgeschwächter Form auch nach der Typhusimpfung wieder, weniger ausgeprägt ist die bei Typhus eintretende Verminderung der Eosinophilen. Man darf annehmen, dass die Impfung im hämatopoetischen und wohl auch im lymphatischen System durch ihren Reiz ähnliche Erscheinungen auslöst, wie die Typhusbazillen bei einer Erkrankung. Naegeli nimmt als Ursache der Blutveränderungen bei einer Typhuserkrankung zunächst eine kurze Reizung, dann eine länger dauernde Lähmung des Knochenmarks durch die Giftwirkung der Typhusbazillen an. Der Reizung entspricht eine vorübergehende Leukozytose, der Lähmung des Knochenmarks die länger dauernde Leukopenie. Ickert (150) ist geneigt, die Blutveränderungen bei der Schutzimpfung ebenfalls als eine durch das Typhusendotoxin hervorgerufene sekundäre Lähmung des Knochenmarks und einer kompensatorisch eintretenden Lymphozytose anzusehen. Wie weit dieser Schluss richtig ist, dürfte wohl noch nicht ganz entschieden sein, immerhin sprechen die Befunde mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für eine geringere, aber vorübergehende Schädigung des Knochenmarks durch die Impfung. In gewisser Beziehung steht hierzu auch die Beobachtung Stieves (328), dass die Blutveränderungen in einem Verhältnis zur Dosis und Höhe der Abtötungstemperatur der Impfstoffe stehen. Durch seine Beobachtungen wird wohl eine Beeinflussung des Knochenmarks nach der Richtung erhöhten Reizes bewiesen, dagegen ist eine stärkere Lähmung des Markes bei höheren Dosen nicht sicher, da entsprechend starke Leukopenien nicht bestimmt und regelmässig nachgewiesen werden konnten. Bei stärkeren Injektionen konnte auch Rodet stärkere Blutveränderungen bei Pferden nachweisen. Für spezifische Beeinflussung des Knochenmarks durch Typhusendotoxine spricht die Beobachtung, dass bei Choleraimpfung nach Lipp (197) nur leichte Leukozytose, aber keine Leukopenie eintritt, ferner dass auch bei Injektion körperfremden Eiweisses sich im Tierversuch nur eine Vermehrung, aber keine Verminderung der Leukozyten feststellen lässt. Auf Grund des vorliegenden Materials wird man ohne Zweifel eine gewisse Reizung des Knochenmarks durch die Impfung annehmen dürfen; ob und wieweit eine Lähmung auftritt, liesse sich wohl an Hand von Tierversuchen noch näher feststellen.



Bemerkenswert ist der Befund Reichmanns (270), dass das Blutbild bei geimpften Kindern, bei denen die Impfreaktionen sehr geringfügig sind, starke Reaktionen aufweist, und dass bei den Kindern die Lypmhozytose ziemlich lange anhält. Die oft sehr erheblich schwankenden Veränderungen im Blutbild geimpfter Erwachsener sind durch individuelle Eigentümlichkeiten und wechselnde Reaktionsfähigkeit, vielleicht auch verschiedener Empfindlichkeit des Knochenmarkes gegen über den Typhusendotoxinen zu erklären. Auch bei den Erwachsenen geht Stärke der Blut- und Allgemeinreaktion nicht immer miteinander parallel.

Für die noch zu besprechende Typhusdiagnose ist es wichtig, dass die durch die Impfung hervorgerufenen Blutveränderungen nach 4—6 Wochen nicht mehr nachweisbar sind.

Das Serum nach der Impfung.

Bei der Besprechung der allgemeinen Immunitätsverhältnisse wurde darauf hingewiesen, dass im menschlichen Körper durch die Schutzimpfung eine spezifische Antikörperbildung ausgelöst wird. Die Untersuchung und Kenntnis der Antikörper hat einerseits ihre Bedeutung darin, dass man in gewissem Grade aus dem Antikörpergehalt Schlüsse auf die erzielte Immunität ziehen kann, andererseits ist es wichtig, den Verlauf der Antikörperbildung zu kennen, um hiernach den Ausfall serologischer Reaktionen, wenn diese zur Diagnose einer Typhuserkrankung bei Schutzgeimpften herangezogen werden, bewerten zu können. Es ist von Wichtigkeit, zu wissen, welche Antikörper auftreten, wie gross die Menge der gebildeten Stoffe ist und wie lange sie nach der Impfung nachweisbar sind. Die Bildung der Antikörper ist einmal vom Impfstoff, dann von der Individualität des Impflings abhängig. Die individuellen Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit in bezug auf die Antikörperbildung sind ausserordentlich verschieden; es gibt Personen, die trotz mehrfacher Impfung keine Antikörper bilden, während andere auf sehr kleine Impfdosen schon nach einmaliger Injektion mit Bildung sehr erheblicher Antikörpermengen antworten. Bei der Besprechung der Impfstoffe wurde schon darauf hingewiesen, dass die Herstellung und Dosierung von erheblicher Bedeutung auf die Antikörperproduktion sind; in erster Linie kommt als Mass für das die Antikörperbildung auslösende Antigen die Menge der im Impfstoff enthaltenen Endotoxine in Betracht.

Für die Bewertung des Impfschutzes erschienen bisher die Bakteriolysine massgebend. Ihre Bildung bei verschiedenen Impfstoffen wurde besonders genau von Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher (114) untersucht. Die Zahl der untersuchten Fälle ist nicht sehr gross. Es wurden folgende Titergrössen bei Verwendung von Pfeiffer-Kolleschem Impfstoff erzielt:

Titer:	bei einmaliger	zweimaliger Injektion
1/1000	einmal	dreimal
1/500	,,	zweimal
1/200	zweimal	,,
1/100	viermal	einmal



Weitere grössere Versuchsreihen wurden bisher nicht mitgeteilt; zum Teil ist dies darin begründet, dass die Auswertung wegen des hierzu nötigen grossen Meerschweinchenmaterials sehr kostspielig ist. Wollstein (368) bestimmte die bakterizide Kraft des Serums von 24 dreimal schutzgeimpften Personen. Der bakterizide Titer stieg nach der 3. Injektion bis 1:40 000, fiel nach 4 Monaten auf etwa 1:300; nach einem Jahre waren bakterizide Stoffe meist nicht mehr nachweisbar. Wurden frühere Typhuskranke schutzgeimpft, so stieg der bakterizide Titer schneller hoch wie bei den übrigen Impflingen. Ob den Bakteriolysinen eine grössere praktische Bedeutung bei der Bestimmung des Impfschutzes zukommt, muss bezweifelt werden, da die bisherige Versuchsanordnung Massenversuche nicht erlaubt. In gewissem Grade ist dies möglich, wenn an Stelle der Bakteriolysine die bakteriziden Stoffe im Plattenversuch bestimmt werden. Der Gehalt an Bakteriolysinen und bakteriziden Stoffen, die bei der Schutzimpfung auch fast regelmässig im Serum auftreten, geht nicht parallel, sie sind daher nicht zu identifizieren. Der Nachweis der bakteriolytischen Stoffe ist nach eigenen Versuchen ausserhalb des Tierkörpers im hängenden Tropfen bis zu einem gewissen Grade möglich.

Weiterhin tritt unter dem Einfluss der Schutzimpfung eine gesteigerte Phagozytose ein. Leishman (183) bestimmte bei Kaninchen, die mit verschiedenen Impfstoffen behandelt waren, den opsonischen Index und findet ihn zur Bewertung des erzielten Impfeffektes geeignet. Die Bestimmung der Stimuline bzw. Bakteriotropine bei Schutzgeimpften wurde besonders von Wright und seinen Schülern durchgeführt. Es ergab sich eine nicht unwesentliche Steigerung des Bakteriotropingehaltes. Auch hier fehlen noch grössere vergleichende Untersuchungsreihen.

Komplementbindende Stoffe können in nicht unbedeutender Menge bei Schutzgeimpften fast regelmässig nachgewiesen werden. Nach eigenen Untersuchungen fällt die Komplementbindung mit 0,01 ccm Serum Schutzgeimpfter meist positiv aus.

Vielfach untersucht wurde die Bildung der Agglutinine bei Schutzgeimpften.

Hetsch und Kutscher (114) geben einen Titer von $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ an, Leishman Maximalwerte bis $^1/_{2000}$ und $^1/_{4000}$. Nach Russell liegt der Agglutinationstiter zwischen 1:500 und 1:4000, Maverick (219) beobachtete selten einen höheren Titer wie 1:500. Buonanni (49) sah nach der Schutzimpfung einen zwischen 1:200 und 1:500 schwankenden Agglutinationstiter, in der italienischen Marine betrug der Durchschnittstiter 1:200 (Rho [275]). Stieve stellte Titer bis 1:1600 bei Geimpften fest. Hiltmann (141) beobachtete Titer bis 1:3000. Nach Dünner (86) geht der Titer häufig bis 1:640. Spooner (324) sah in 80,6 $^0/_0$ 2 Wochen nach der Schutzimpfung einen Agglutinationstiter von 1:50, Davis (81) stellte 2 Wochen nach der Impfung einen durchschnittlichen Agglutinationstiter von 1:120 fest. 9 Monate nach der Impfung hält sich der Titer in etwa 15 $^0/_0$ auf der Höhe 1:20 bis 1:40 (Dyer [88]). Nach Bloch und Creuzé (34) steigt der Agglutinationstiter nach vier achttägigen Injektionen gleichmässig an, einmal erreichte er die Höhe 1:50 000; der Titer betrug nach einem Jahr etwa





1 : 100. Durch die Agglutination wurde auch der Titer für Paratyphus A, B und Koli beeinflusst, in verschiedenen Fällen schwankte der Titer der positiven Reaktion zwischen 1 : 50 bis 1 : 5000. Gaethgens und Becker (117) vermissten eine Agglutination in etwa 70 % nach der Schutzimpfung; dieses Verhältnis entspricht nach ihrer Ansicht etwa den Agglutinationsergebnissen bei Typhuskranken. Der Agglutinationstiter erreichte eine durchschnittliche Höhe von 1 : 500. Nach Schneider (301) ist in der Regel der Agglutinationswert nach der Impfung 1 : 160 bis 1 : 320.

Genauere Untersuchungen über die Agglutinationstiter bei noch in Frankreich gegen Typhus geimpften Kriegsgefangenen geben Stursberg und Klose (329), er betrug:

nach der ersten Impfung		1 : 200 —1 : 500
,, ,, zweiten	,,	1 : 500 —1 : 1000
,, ,, dritten	,,	1 : 1000—1 : 2000
,, ,, vierten	,,	1 : 2000—1 : 5000.

Bestimmte Angaben über den Zeitraum zwischen letzter Impfung und Untersuchung werden nicht mitgeteilt. Über den Agglutinationstiter bei Personen, die mit deutschem Impfstoff (Institut Robert Koch) geimpft waren, machen Salomon und Weber (293) genauere Angaben. Sie fanden einen Titer von:

1 : 200	in 16,6 %
1 : 150	,, 33,3 ,,
1 : 100	,, 16,6 ,,
1 : 50	,, 22,5 ,,
negativ	,, 11,5 ,,

Nach Leschke (188) ist die Agglutination in den ersten Wochen bei Geimpften infolge Antikörperabsättigung häufig negativ. Der durchschnittliche Titer liegt etwa bei 1 : 200, höhere Titer sind selten. Nach Impfung von Schwangeren (Engelhorn [93]) traten bei diesen Agglutinine auf, sie sind aber im Nabelschnurblut nicht nachzuweisen. Es ist demnach anzunehmen, dass die Schutzstoffe auf das Kind nicht übergehen.

Die Bildung der Agglutinine geht nicht der verwandten Impfdosis parallel, sie hängt sehr von der Individualität des Impflings ab. Ebenso wenig steht sie mit der Stärke der Impfreaktion im Zusammenhang. Sie scheint in erster Linie auf individuelle Eigenschaften des Impflings, die noch unbekannter Natur sind, zurückführbar zu sein. Schliesslich ist noch zu berücksichtigen, dass eine geänderte Methodik nicht unwesentlich zu Differenzen bei der Beobachtung des Agglutinationstiters führt. Bei dem wechselnden und unregelmässigen Ausfall der Agglutination darf man der Agglutination einen Wert zur Bemessung des Impfschutzes nicht zuweisen. Die Agglutination mit dem Serum Schutzgeimpfter hat dagegen erhebliche Bedeutung, wenn es sich um die Diagnose einer Typhuserkrankung handelt; hierüber wird noch näher zu berichten sein.

In einzelnen Fällen scheint nach der Typhusimpfung eine zelluläre Überempfindlichkeit, die durch intrakutane Injektion von Typhusbazillen nachgewiesen werden kann, einzutreten. Gay und Force (122)



suchten eine Immunitätskontrolle durch intrakutane Injektion von abgetöteten Typhusbazillen zu ermöglichen. Die positive Reaktion äussert sich in einer Rötung der Impfstelle von etwa 4—12 mm Durchmesser. Die Reaktion war bei früheren Typhuskranken in 95 % positiv, in 9 % bei gesunden Individuen. Sie prüften die Reaktion an einer Anzahl Personen, die vor der Impfung negativ, 1—8 Monate nach der Impfung aber insgesamt positiv reagierten. Gay und Force glauben in dieser Reaktion einen brauchbaren Indikator für den Impfschutz zu sehen; ist die Reaktion 1 Monat nach letzter Impfung negativ, so ist eine Neuimpfung nötig. Palay (253) machte entsprechende Untersuchungen an 113 Leuten, darunter 39 Geimpften; die Geimpften zeigten 3 Tage nach der Impfung eine ähnliche Reaktion wie Kranke und Rekonvaleszenten, die Reaktion fiel aber auch bei Gesunden mehrfach positiv aus. Altstädt (3) erhielt bei intrakutaner Injektion von Typhusimpfstoff bei Ungeimpften im allgemeinen eine negative, bei Geimpften eine positive Reaktion. Nach seinen Versuchen scheint die zelluläre Empfindlichkeit gegen Typhusbazillen bei Geimpften erhöht zu sein. Auch er glaubt diese Reaktion zum Nachweis vorhandener Immunität verwenden zu können.

Die Intrakutanreaktion scheint nach den bisherigen Versuchen für die Impfung nicht streng spezifisch zu sein, da sie auch in erheblicherem Grade bei Ungeimpften auftritt. Die bisherigen Mitteilungen sind noch nicht geeignet, ihr eine Bedeutung zum Nachweis vorhandener Schutzkraft zuzuweisen.

Wenn auch im Anschluss an die Impfung das Auftreten verschiedenster Antikörper als regelmässige Erscheinung bezeichnet werden muss, so scheint es doch bei dem wechselnden Verhalten der Antikörper noch zweifelhaft, ob man mit den bisher bekannten Antikörperreaktionen überhaupt einen vorhandenen Impfschutz nachweisen kann. Nach dieser Richtung sind zweifellos noch ausgedehnte Untersuchungen dringend nötig.

Über den Eintritt und die Dauer der Anwesenheit von Antikörpern liegen folgende Beobachtungen vor: Bei Gesunden sind 7 Tage nach der Impfung Agglutinine und Opsonine nachweisbar (Sappington [296]), die gleiche Beobachtung machte Russell (282), der dabei bemerkt, dass vor dem Anstieg ein Sinken des Antikörpergehaltes (sog. negative Phase) konstatiert werden kann. Die Agglutinine treten 6—7 Tage nach der Impfung auf (Hartstock [136]), die Agglutinine sollen bis zu 7 Jahren nachweisbar sein, durchschnittlich etwa ein Jahr. Die Bakteriolysine treten später wie die Agglutinine auf (Hartstock [136]) und verschwinden früher; die erhöhte Phagocytose ist schon nach 14 Tagen wieder zur Norm zurückgekehrt. Bloch und Creuzé (33) stellten eine positive Komplementbindung 5—7 Tage nach der ersten Impfung fest; in allen untersuchten Fällen war die Reaktion nach 4 Monaten positiv, ein Jahr nach der Impfung reagierten noch 83 % positiv. Nach Yosinaga und Fujikama (371) verschwinden die bakteriziden Körper 4—8 Monate nach der Impfung aus dem Serum, Agglutinine und Opsonine lassen sich noch längere Zeit nachweisen. Nach Nègre (236) verschwinden die Agglutinine zuerst, komplementbindende Stoffe nach etwa einem Monat, am längsten halten sich die Bakteriolysine; seine

24*



Versuche wurden an Kaninchen mit lebenden, sensibilisierten Typhusbazillen angestellt. Nach zahlreichen Untersuchungsreihen Cahn-Bronners (51) agglutinierte bei einer grösseren Prozentzahl Schutzgeimpfter das Serum 85 Tage nach der Impfung nicht mehr Typhusbazillen; insgesamt waren es 47,2%. 80,5% erreichten nicht mehr den Titer 1:200. Nach Sawyer (297) verschwinden die Agglutinine drei Monate nach der Impfung, während sich Bakterizidine und Opsonine länger halten. Der Antikörpergehalt fällt im Laufe eines Jahres, dann ist er nicht mehr nachweisbar. Es hat den Anschein, dass hohe Temperaturen, z. B. in den Tropen, die schnellere Abnahme der Antikörper begünstigen (Cummins-Lyle [262]). Courmont und Rochaix (73, 74) wiesen bei oral immunisierten Individuen Antikörper etwa 3 Monate lang nach, Nach 3 Wochen betrug der Titer für die Agglutinine 1:30, für Bakteriolysine 1:15 und für bakterizide Stoffe 1:50.

Der Nachweis der Antikörper gelingt durchschnittlich etwa eine Woche nach der Impfung, längstens nach etwa 3 Monaten hat der Antikörpergehalt seine grösste Höhe erreicht, um dann wieder zu fallen. Nach einem Jahr ist die Menge der Antikörper in den meisten Fällen so stark gesunken, dass das Serum sich wieder wie das eines Ungeimpften verhält. Die Antikörperkurve scheint dafür zu sprechen, dass der Impfschutz in den ersten Monaten nach der Impfung am höchsten und nach einem Jahr verschwunden ist. Hiermit stimmen auch die praktischen Erfahrungen gut überein.

Über Antikörperbildung bei verschiedenen Impfstoffen sind noch einige Beobachtungen zu erwähnen. Nach Besredka (21) bilden Tiere, mit sensibilisierten Bazillen vorbehandelt, wesentlich höhere Antikörpermengen wie mit nicht sensibilisierten Bakterien vorbehandelte. Négre (236) studierte die Bildung des Antikörpergehaltes bei verschiedenen Impfstoffen unter Verwendung gleicher Bakterienmengen an Kaninchen. Stark erhitzte Stoffe bilden viel Agglutinine, aber wenig Bakteriolysine; Impfstoff aus sensibilisierten lebenden Bakterien dagegen wenig Agglutinine, aber reichlich Bakteriolysine und komplementbindende Stoffe, mit Äther abgetötete Bazillen liefern hohen Agglutinations-, niedrigen Bakteriolysintiter. Ähnliche Ergebnisse teilen Ardin, Delteil, Négre und Raynaud (4) mit. Broughton-Alcock (44) fanden im Serum mit sensibilisierten, lebenden Typhusbazillen behandelter Tiere keine Agglutinine und komplementbindende Stoffe, dagegen eine erhöhte Phagozytose; ob antiendotoxinische Substanzen vorhanden sind, ist unsicher. Nach Liebermann und Açél (194) bilden sensibilisierte Bazillen in gleicher Weise Antikörper wie nicht sensibilisierte. Tiberti (334) prüfte Bakterienextrakte an Kaninchen, er erhielt bei ihrer Verwendung mehr Bakteriolysine und Agglutinine wie bei Injektion der extrahierten Bakterienleiber.

Löwy (202) machte Antikörperbestimmungen an intravenös behandelten Kaninchen. Die Agglutination ist hoch bei erhitzten und Ätherimpfstoffen, fehlt dagegen bei sensibilisierten; komplementbindende und bakteriolytische Stoffe werden vorwiegend bei sensibilisierten Bakterien gebildet. Nach Russell (289) scheinen sensibilisierte Bakterien schneller wie andere die Bildung von Opsoninen und bakteriolytischen Stoffen auszulösen. Ätherimpftoffe bilden in hohem Masse Bakteriolysine

(Vincent [311]). Thomson (333) fand bei dem Ätherimpfstoff Vincents gute Agglutinationsbildung, dagegen wenige komplementbindende Stoffe.

Es gelingt bei jedem Impfstoff, spezifische Antikörper zu erzielen. Wieweit Antikörperbildung durch die Art des Impfstoffes beeinflusst wird, und wie weit hiernach ein Impfstoff zu bewerten ist, ist noch nicht vollkommen geklärt. In bezug auf die Bewertung des Impfschutzes hat sich über die Wichtigkeit der einzelnen Antikörper noch kein einheitliches Urteil gebildet, vielleicht dürften Untersuchungen, die in dieser Richtung während des Krieges angestellt wurden, mehr Klarheit bringen. Es scheint aber, dass die Bewertung des Impfschutzes aus dem Antikörpergehalt des Serums vielfach überschätzt wird. Eine allzu grosse praktische Bedeutung steht dem Antikörpernachweis noch nicht zu; die Untersuchungen nach dieser Richtung dürften zum grossen Teile mehr theoretischen Wert haben. Praktisch von grösserer Wichtigkeit sind die Antikörper in der Richtung, wie weit sie die Diagnose einer Typhuserkrankung bei Geimpften erschweren oder unmöglich machen. Hierüber wird näheres in dem Abschnitt „Schutzimpfung und Typhusdiagnose" mitgeteilt.

Statistik über den Wert der Typhusschutz-Impfung.

Es liegen zurzeit schon relativ viele Zahlen vor, die ein Urteil über den Wert der Schutzimpfung zu fällen gestatten. Man muss darüber klar sein, dass die Statistik im allgemeinen nur vollbeweisend ist, wenn grosse Zahlen vorliegen und richtige Vergleiche zu ziehen sind. Immerhin wird man auch ein kleineres, aber gut beobachtetes Zahlenmaterial nicht ohne weiteres als nicht beweisend bei Seite schieben dürfen.

Wright (369), der die ersten grösseren Zahlenreihen mitteilte und als erster Gelegenheit hatte, die Typhusschutzimpfung praktisch zu erproben, machte schon auf die Schwierigkeit der Bewertung statistischen Materials aufmerksam. Besonders für Wright lagen die Verhältnisse kompliziert, da er seine ersten Beobachtungen bei einer Kolonialarmee machte, die einer erheblichen Fluktuation unterworfen ist. Ausserdem ist es oft schwer, sicher festzustellen, ob infizierte Personen gegen Typhus geimpft wurden, da die Leute oft wissentlich oder unwissentlich falsche Angaben machen. Sehr schwer ist ein gutes Vergleichsmaterial zu erhalten, wenn die Resultate bei geimpften und ungeimpften Leuten unter gleichen Infektionsbedingungen festgestellt werden sollen. Schliesslich sind Ungenauigkeiten in der Statistik dadurch gegeben, dass es nicht in allen Fällen möglich ist, die Typhuserkrankung klinisch und bakteriologisch vollkommen sicher zu stellen, und Fehldiagnosen nach der einen oder anderen Richtung sich einschleichen. Wright hat sich bei seinem Material bemüht, diese Fehlerquellen, soweit sie bei den Einzelbeobachtungen feststellbar waren, möglichst auszuschalten oder hervorzuheben. Sein statistisches Material hat deshalb zum grössten Teil zweifellos beweisenden Wert. Das gleiche darf von den Statistiken der verschiedenen Armeen gesagt werden. Heute, wo längere Zeit seit den ersten Impfungen verflossen sind und grössere Truppenkörper längere Jahre unter dem Einfluss der Impfung gestanden haben, ist es



leichter, sichere Resultate zu erhalten, wie es Wright bei seinen meist nur kurzfristigen Beobachtungen möglich war. Das heute vorliegende statistische Material darf ohne Bedenken als beweisend angesehen werden, wenn auch nicht jede Einzelmitteilung unbedingt als vollkräftig angenommen werden darf. Die Zusammenstellung der Beobachtungen gibt aber ein derartig einheitliches Bild, dass es heute schon mit Recht erlaubt ist, aus dem bisher mitgeteilten Zahlenmaterial ein bindendes Urteil über den Wert der Typhusschutzimpfung zu gewinnen. Lässt man die verschiedenen Einzelbeobachtungen an sich vorüberziehen und vereinigt sie zu einem Gesamteindruck, so kann man über den Wert der Typhusschutzimpfung nur ein Urteil gewinnen, dass sie ein wertvolles, man darf sagen, das wertvollste Hilfsmittel zur Bekämpfung und Prophylaxe der Typhuserkrankung darstellt.

Die ersten Zahlenangaben über den Erfolg der Typhusschutzimpfung, aus grösserem Material gewonnen, wurden von Wright veröffentlicht. Wright hat in seiner Arbeit „Kurze Abhandlung über die Typhusinokulation" das im Laufe der Jahre 1897—1900 von verschiedenen Seiten in England und englischen Kolonien gesammelte Material übersichtlich zusammengestellt. Es kann hier auf Wiedergabe dieser umfangreichen Zahlen verzichtet werden, dagegen dürften einzelne Beobachtungen an grösserem Zahlenmaterial aus den Mitteilungen Wrights hier ihren Platz finden.

Gruppe und Ort:	Jahr:	Zahl der Geimpften:	Zahl der Ungeimpften:	Proz. Morbidität bei Geimpften:	Proz. Morbidität Ungeimpften:	Proz. Mortalität bei Geimpften:	Proz. Mortalität Ungeimpften:
Indische Armee .	1899	4502	25 851	0,98	2,54	0,2	0,57
Garnison in Ladysmith . .	1899/1900	1705	10 329	2,05	14,14	0,47	3,12
Garnison in Ägypten und Cypern	1900	720	2 669	0,14	2,55	0,14	0,37
Garnison in Indien	1900	5999	54 554	0,87	1,69	0,13	0,48
„ „ „	1901	4833	55 955	0,66	1,33	0,06	0,36
Methuens Südafrika Division	1899/1900	2535	10 981	1,0	2,3	—	—

Weitere Zahlen über Impferfolge in der indischen Armee teilen Cummins-Lyle (208) mit. Die Morbidität und Mortalität betrug bei den Geimpften der indischen Armee, die nunmehr fast vollkommen durchgeimpft ist:

	Morbidität:	Mortalität:
1906:	15,6 $^0/_0$	3,19 $^0/_0$.
1911:	2,3 $^0/_0$	0,3 $^0/_0$.

In stark verseuchten Typhusgegenden Indiens kam es unter den Geimpften zu keiner Erkrankung, obwohl besondere hygienische Massnahmen zur Abwehr des Typhus nicht getroffen waren (Lyster [209]). 1912 kamen auf die indische Armee (90 $^0/_0$ geimpft) 118 Krankheits- und 26 Todesfälle an Typhus, 1897 (keine Impfung) 2050 Krankheits- und 556 Todesfälle (Amerik. Armeejournal v. 9. 1. 1915). Man kann aus den für Indien gefundenen Zahlen ersehen, dass von Jahr zu Jahr die Morbidität an Typhus unter den Truppen abgenommen hat.



Zahlen für die englische Land- und Kolonialarmee finden sich bei Leishman (185):

			Morbidität bei:		Mortalität der Kranken bei:	
	Geimpfte:	Ungeimpfte:	Geimpften	Ungeimpften	Geimpften	Ungeimpften
Englische Landarmee . . .	5473	6610	3,6 %	28,3 %	2,5 %	13,8 %
Englische Kolonialarmee . .	6815	11668	5,39 %	30,4 %	8,9 %	16,9 %

1911 betrug die Zahl der Geimpften bei der englischen Kolonialarmee 28111, erkrankt waren 7,9 %, gestorben 1,2 %, bei den Ungeimpften erkrankt 21,5 %, gestorben 4,68 %.

Nach einer Mitteilung im englischen Parlament (1. Juli 1915) waren seit Kriegsbeginn bis 22. Mai 1915 bei der englischen Armee insgesamt 827 Typhuserkrankungen mit 128 Todesfällen vorgekommen. Sie verteilten sich auf:

	Geimpfte:	Ungeimpfte:
Krank:	319	508
Tot:	22	106.

Die Herabsetzung der Mortalität ist sehr augenfällig. Auf die Gesamtzahl Geimpfter und Ungeimpfter berechnet, soll die Morbidität 42 mal grösser sein wie bei Geimpften. Bei den englischen Impfungen wurde fast durchweg der Impfstoff nach Wright verwandt. Gegenüber den ungünstigen Beobachtungen Melvilles (222) bei der Typhusimpfung muss bemerkt werden, dass sein bei 30 Geimpften gewonnenes Material nicht genügt, um die Ergebnisse der grossen Zahlenreihen Wrights zu erschüttern.

Die aus Frankreich stammenden Zahlenangaben lassen sich einteilen in Resultate bei Geimpften in der französischen Armee und in der Zivilbevölkerung, in den Kolonien und im jetzigen Kriege. 1914 wurde die Typhusschutzimpfung für die französische Armee obligatorisch gemacht, war aber bis Kriegsbeginn noch nicht durchgeführt, dagegen hatte sich ein beträchtlicher Teil der Truppen vorher freiwillig impfen lassen. Zusammenfassende Berichte liegen nicht vor, dagegen verschiedene Einzelbeobachtungen, wo bei Eintreten einer Epidemie in einzelnen Ortschaften sich der Erfolg der Impfung bei den Truppen nachweisen liess. 1912 waren in einem in Avignon liegenden Infanterie-Regiment 300 Mann geimpft, 600 nicht geimpft. In der Garnison trat eine Typhusepidemie auf, von den Ungeimpften erkrankten 70 und starben 10 Mann, während bei den Geimpften kein Krankheitsfall vorkam (Widal [343]). Bei einer anderen Epidemie in Avignon — es handelte sich um eine Trinkwasserepidemie — erkrankten 155 Soldaten und etwa 2000 Einwohner, während unter 2053 geimpften Soldaten kein Typhusfall vorkam. Bei Beginn der Epidemie wurden 1108 Mann geimpft, bei 3 offenbar in der Inkubation Geimpften kam es zu leichten Typhusfällen (Vincent [355]). In Montauban blieben bei einer Epidemie 3000 geimpfte Rekruten typhusfrei; nach Durchimpfung des übrigen Militärs erlosch in 10 Tagen unter diesen der Typhus, während er bei der Zivilbevölkerung



fortbestand (Vincent [357]). In Paimpol herrschte eine grössere Epidemie in der Zivilbevölkerung (etwa 150 Fälle); unter 400 Geimpften (Männer, Frauen, Kinder) wurde Typhus nicht konstatiert, ebenso erkrankte in Puy l'Evêque von 312 Geimpften niemand (Dopter [84]). 1912 wurde in der französischen Flotte die fakultative Impfung eingeführt, in diesem Jahre wies die Flotte 542 Typhusfälle auf. Die 3007 Geimpften lebten eng mit den Ungeimpften zusammen, ohne dass ein Krankheitsfall vorkam (Chantemesse [64]).

Für Marokko geben Chantemesse und Vincent (196) folgende Zahlen an:

	bei Geimpften:	bei Ungeimpften:
Morbidität:	3,53 %	115,88 %
Mortalität:	0	8,35 %.

Über den Erfolg bei verschiedenen Impfstoffen berichten Louis und Combe (203) für Algier und Marokko folgendes:

	Morbidität:	Mortalität:
bei Ungeimpften:	64,87 %	8,35 %
bei Geimpften:		
a) Impfstoff nach Wright . .	7,75 %	—
b) Impfstoff nach Vincent	—	—

In Lagonaio (Marokko) trat unter 1260 Geimpften der Besatzung kein Typhusfall ein, während auf 1000 Einwohner 169 Fälle kamen (Vincent [357]). Neuerdings sollen nach Chantemesse (65) sich unter den völlig durchgeimpften Kolonialtruppen in Algier, Tunis und Marokko Typhuskrankheits- und Todesfälle nicht mehr ereignet haben. Für die Verbreitung der Impfung in Frankreich spricht, dass bis 1. Januar 1914 321 462 Personen geimpft waren (Chantemesse [65]). Zumeist wird polyvalenter, mit Äther abgetöteter Impfstoff nach Vincent benützt.

Seit Kriegsbeginn wurde die Typhusschutzimpfung in der ganzen französischen Armee durchgeführt. Die Morbidität soll nach Kling (164) unter 1 % liegen. Für die Zeit vom 2. August 1914 bis 1. Juli 1915 liegen interessante Zahlen über die Todesfälle bei geimpften und ungeimpften Heeresangehörigen vor (Schrumpf [305]). Die Todesfälle verteilen sich auf:

Ungeimpfte . . .	17,4 %
einmal Geimpfte .	6 ,,
zweimal ,, .	4 ,,
dreimal ,, .	2,5 ,,
viermal ,, .	1,9 ,,

Der günstige Einfluss mehrfacher Impfung auf die Mortalität ist unverkennbar.

In der amerikanischen Armee wurde im September 1911 die obligatorische Schutzimpfung für alle Heeresangehörige unter 45 Jahren eingeführt, nachdem sie seit 1909 fakultativ war. Über die Erfolge liegen genauere Zahlen vor (Russell [286]).

	Morbidität:	Mortalität:
1901—1908	3,20—6,99 %	0,26—0,88 %
1909 (erste Impfung)	3,35 „	0,26 „
1910	2,43 „	0,17 „
1911 (seit Herbst Impfung obligat.)	0,82 „	0,097 „
1912 (I. Halbjahr)	0,2 „	0,003 „

1912 kamen auf 65 000 geimpfte Angehörige der amerikanischen Armee 6 leichte Typhusfälle, auf je 10 000 Nichtgeimpfte dagegen 24 Fälle verschiedenen Grades (Chantemesse [63]). Die absoluten Zahlen der Todesfälle nahmen (Russell [283]) in der amerikanischen Armee nach der Impfung von Jahr zu Jahr schnell ab.

	Todesfälle:
1909	173
1910	143
1911	45

1913 kamen auf 91 000 Mann der durchgeimpften Armee im ganzen 3 Typhusfälle ohne Todesfall gegen 282 mit 22 Todesfällen 1909 bei der nur partiell geimpften Armee (Amerik. Armeejournal vom 9. 1. 1915).

Während des spanisch-amerikanischen Krieges 1898 erkrankten in Jacksonville (Florida) unter 10 759 ungeimpften Soldaten 2693 und starben 288, 1911 befanden sich in St. Antonio (Texas) an der mexikanischen Grenze unter sehr ähnlichen klimatischen Verhältnissen 12 801 geimpfte Soldaten, unter denen nur ein leichter Typhusfall auftrat. Zur gleichen Zeit wurden in St. Antonio 49, in Galveston 192 Typhusfälle in der Zivilbevölkerung bekannt (Russell [283 und 288]). Nach Forster (105) war unter den geimpften Soldaten keiner erkrankt, während die unter gleichen Verhältnissen lebende, aber ungeimpfte Bevölkerung 25 % Erkrankungen aufwies. Bei einer Trinkwasserepidemie in Troy (Pensylvanien) waren 1843 Personen der Infektion ausgesetzt (Hunt [169]). Von diesen waren 761 geimpft, 582 ungeimpft. Unter den Geimpften erkrankten 4,86 % und starben 0,27 %, unter den Ungeimpften erkrankten 14,28 % und starben 8,85 %. Insgesamt waren 37 Geimpfte erkrankt, 28 nach der ersten, 7 nach der zweiten und nur 2 nach der dritten Impfung. Bei einer Trinkwasserepidemie in Greensboro (Spooner [324]) waren 65 Personen bedroht, es erkrankten 17. Von dem Rest wurden 29 geimpft, 19 nicht; unter ersteren kam eine Erkrankung, unter letzteren 5 Erkrankungen vor.

In Krankenhäusern erkrankten nach Spooner (324) von 1361 Geimpften 0,15 %, von 674 Nichtgeimpften 1,19 %. Hachtel und Stoner (130) impften 3044 gefährdete Personen in Krankenhäusern, niemand erkrankte an Typhus, das gleiche berichtet Weston (305), der 899 Insassen einer Irrenanstalt impfte. Richardson und Spooner (276) beobachteten 1902—1906 unter 322 Krankenwärterinnen bei Typhuskranken 26 Typhusfälle, nach Impfung von 405 Wärterinnen kamen unter diesen 1909—1910 nur zwei mild verlaufende Typhuserkrankungen vor. Lamb (179) sah unter 283 Krankenwärterinnen keinen Fall.

Der Impfstoff wird in den Vereinigten Staaten fast immer nach der Methode Russells hergestellt.



In der japanischen Armee beträgt die Morbidität 1911 bei Geimpften 1%, bei Ungeimpften 14,52%, die Mortalität 0,007 bzw. 16,6%. Unter schlechtesten hygienischen Verhältnissen impften Salvat und Navorro (294) in Los Agnas (Spanien), wo unter etwa 700 Einwohnern ungefähr 100 Typhusfälle auftraten; 260 Personen wurden geimpft, sieben Tage nach der Impfung kamen unter diesen weitere Fälle nicht vor. Berger (37) sah anlässlich einer Typhusepidemie bei 170 Geimpften keinen Krankheitsfall. In einem belgischen Flüchtlingslager (Cammaert [52]) wurde teilweise die Schutzimpfung durchgeführt, niemand unter den Geimpften erkrankte bei Eintritt einer Epidemie, während in den Familien der Geimpften ungeimpfte Mitglieder erkrankten.

Von den zur Bekämpfung des südwestafrikanischen Aufstandes nach Südwestafrika gesandten deutschen Schutztruppen wurden 7287 Mann geimpft (Kuhn [176]). Diesen Geimpften standen 9204 ungeimpfte Leute gegenüber. Von April 1905 bis Ende 1906 wurden 1280 Typhusfälle festgestellt; 909 betrafen Nichtgeimpfte, 371 geimpfte Soldaten. Es kamen auf 1000 Geimpfte 50,9 Erkrankungen und 3,3 Todesfälle, auf 1000 Ungeimpfte 98,4 Erkrankungen und 12,6 Todesfälle.

Während des Feldzuges nahm Typhusmorbidität und Mortalität ab; diese Abnahme wird von Steudel und Kuhn zum grossen Teil auf die Impfung zurückgeführt.

	Prozent der Erkrankungen	Prozent der Todesfälle
Von Mai—Dezember 1904 . .	4,2	0,46
erstes Halbjahr 1905	2,3	0,15
zweites „ 1905	1,2	0,05
erstes „ 1906	1,0	0,07
zweites „ 1906	0,6	0,04
Januar-Februar 1907 . . .	0,5	0,08

Nach Stärke der Erkrankungen verteilen sich die Prozentzahlen auf Geimpfte und Ungeimpfte in folgender Art:

	bei Ungeimpften:	bei Geimpften:
leichte Fälle	36,55%	50,13%
mittelschwere Fälle . .	24,85 „	25,88 „
schwere Fälle . . .	25,80 „	17,52 „
Todesfälle	12,80 „	6,47 „

Zur Impfstoffherstellung wurde die Methode nach Pfeiffer-Kolle benutzt. Ein günstiger Einfluss der Schutzimpfung einmal auf Abnahme und dann auf gemilderten Verlauf der Erkrankung ist unverkennbar.

Die Impfung in Südwestafrika war für Deutschland die einzige grössere Massenimpfung. Weitere Zahlen liegen für Deutschland nicht vor. Genauere Einzelangaben aus dem jetzigen Kriege fehlen naturgemäss noch. Immerhin sind einige Zahlen gelegentlich der Tagung des Warschauer Kongresses für innere Medizin mitgeteilt worden. Mit Einführung der Schutzimpfung (Hünermann [170a]) sank sofort die Morbidität im Heere. Der stärkste Zugang an Typhuskranken im Dezember 1914, wo die Typhusimpfungen praktisch erst allgemein



durchgeführt wurden, war an sich schon 14 mal kleiner wie im Oktober 1870. Diese Verminderung ist in erster Linie verbesserten hygienischen Bedingungen zu verdanken. Im Dezember 1915, nachdem die Typhusimpfung durchgeführt war, hatten einzelne Armeen keinen einzigen Typhusfall mehr. Ein weiterer Beweis für die Wirksamkeit der Impfung kann darin gesehen werden, dass im Sommer 1915 wohl viele Ruhrerkrankungen vorkamen, während Typhuserkrankungen äusserst verringert waren. Die Sterblichkeit betrug bei sicher nicht Geimpften 9,6 %, sie sank bei zweimal Geimpften auf 6,6 %, bei wiedergeimpften Kranken auf 2,2 %. In einem Teil der Armee stellte Goldscheider (124) fest, dass die Mortalität mit der Impfung von 12 % auf 4—5 % bei 2—3 mal Geimpften sank, bei Wiedergeimpften auf 2,3 %. Reicher und Kaup (170a) berichten über die Erfahrungen bei der österreichischen Armee. Die durchschnittliche Sterblichkeit vor Einführung der Impfung betrug 13—16 %, nach der Durchimpfung sank sie durchschnittlich auf 5—6 %, in einzelnen Armeen auf 2—3 %. Die Krankheit verlief bei Nichtgeimpften in 44 %, bei einmal Geimpften in 29 % und bei zweimal Geimpften in 11 % schwer. Man darf ohne Bedenken sagen, dass die Schutzimpfung sich in diesem Kriege als ein wirksames Bekämpfungsmittel des Typhus erwiesen hat und dass sie die Armeen vor vielen Verlusten bewahrt hat.

Nicht unerwähnt dürften verschiedene Fälle bleiben, wo eine Laboratoriumsinfektion erfolgte und sofort eine Schutzimpfung gemacht wurde; die Impfung nach der Infektion verhinderte fast stets eine folgende Erkrankung (Vincent [352], Haibe [133]).

Über die Mortalität bei typhuskranken Schutzgeimpften finden sich ausser den statistischen Sammelangaben einzelne detaillierte Bemerkungen, die an dieser Stelle ihren Platz finden mögen.

In Südwestafrika kam es bei 180 geimpften Kranken nach Schwarz (307) zu keinem Todesfall, während die Mortalität unter Nichtgeimpften hoch war. Nach Scholz (302) starb von 60 geimpften Typhuskranken 1 Mann, von 120 ungeimpften Typhuskranken dagegen 8 Mann. Sektionsbefunde (Kretz [173]) zeigen, dass der Todeseintritt bei Schutzgeimpften mehr wie bei Ungeimpften gegen das Ende der Krankheit verschoben wird. Nach Kretz bedeutet der verspätete Todeseintritt, dass die Gefahren der spezifischen Infektion durch die Impfung gemildert werden. Bei Goldscheider und Kroner (124) betrug die Prozentzahl der Gestorbenen 6,9 % gegenüber 12 % bei Ungeimpften. Nach der Zahl der Impfung verteilen sich die Gestorbenen auf:

1 mal	Geimpfte	= 10,4 %
2 mal	,,	= 4,0 ,,
3 mal	,,	= 5,19 ,,

Der Tod war in den meisten Fällen auf Herzschwäche zurückzuführen. Weitere Zahlen über den Einfluss der Zahl der Impfungen auf die Mortalität finden sich bei Hecker und Hirsch (138).

Nach ihnen betrug die Morbidität bei:

1 mal	Geimpften	= 8,73 %
2 mal	,,	= 5,55 ,,
3 mal	,,	= 4,79 ,,



Die grösste Zahl der Verstorbenen war im Inkubationsstadium geimpft.

Diese Zahlen sprechen eine beredte Sprache, dass die Mortalität bei Geimpften sehr wesentlich herabgesetzt wird. Der günstige Einfluss auf die Mortalität wird mit der Zahl der Impfungen verstärkt.

Die Statistik zeigt durchweg, dass die Typhusschutzimpfung auf Typhusmorbidität und -Mortalität ohne Zweifel einen günstigen Einfluss ausübt. Die Zahl der Erkrankungen wird gemindert, die Schwere der Erkrankung nimmt offenkundig ab und die Sterblichkeit sinkt erheblich. Anderseits beweist aber auch die Statistik, dass die Schutzimpfung keinen absoluten Schutz verleiht. Trotz Schutzimpfung ist Erkrankung und auch Tod möglich. Aber trotzdem ist der relative Schutz einmal wegen Verminderung der Typhusfälle von hohem Wert, anderseits auch von grösster Bedeutung, da bei den wesentlich geringeren Krankenzahlen auch die Verbreitungsmöglichkeit des Typhus auf Ungeimpfte sehr erheblich eingeschränkt wird. Es hat sich wiederholt gezeigt, dass auch in der ungeimpften Umgebung von Geimpften die Zahl der Erkrankungen dauernd abnimmt. Die Ursache liegt darin, dass die Infektionsmöglichkeiten durch die Impfung erheblich verringert sind. So übt die Schutzimpfung auch indirekt einen Schutz auf Ungeimpfte aus.

Da anscheinend die Befürchtung, dass die Geimpften zwar nicht an Typhus erkranken, sich aber mit Typhus infizieren und zu unerkannten Dauerausscheidern werden können, nicht gerechtfertigt ist, im Gegenteil, geimpfte Kranke z. B. nur kurze Zeit Bazillen ausscheiden sollen (Hünermann [170a]), ist die Verbreitung des Typhus sehr eingeschränkt. Die Typhusschutzimpfung vermindert die Typhusmorbidität bei Geimpften wie Ungeimpften automatisch, die Infektionsmöglichkeit wird so verringert, dass nur in seltenen Fällen eine Infektion Ungeimpfter möglich wird. Dieser indirekte Wert der Schutzimpfung, der statistisch zurzeit schwer fassbar und erst nach längerer Zeit auch zahlenmässig sicher gestellt werden kann, ist bisher noch zu wenig gewürdigt worden. Er muss bei der Bewertung der Schutzimpfung als ein nicht mehr zu entbehrendes Bekämpfungsmittel des Typhus mit nicht zu geringem Posten in Rechnung gestellt werden.

Die Typhuserkrankung bei Schutzgeimpften.

Unter dem Einfluss der Schutzimpfung hat sich das Krankheitsbild des Typhus wesentlich geändert. Das klinische Bild ist nicht mehr so regelmässig, wie man es durchschnittlich bei Typhusfällen gewohnt war, es ist atypisch geworden. Der Verlauf der Fälle ist durchweg ein leichterer. Die unter dem Einfluss der Schutzimpfung geänderte Typhuserkrankung spricht fast sicherer wie die statistischen Befunde für den Erfolg der Impfung.

Selbst wenn man berücksichtigt, dass eine gewisse Abschwächung in der Schwere des Krankheitsverlaufes durch eine Virulenzabnahme oder Virulenzdifferenz verschiedener Stämme zu erklären ist, wenn bessere Verpflegung und Ernährung sowie verbesserte hygienische Einrichtungen den Körper widerstandsfähiger gegen die Erkrankung ge-

macht haben, sprechen doch die von vielen Seiten vorliegenden Mitteilungen über den Krankheitsverlauf in verschiedenen Ländern, insbesondere an den einzelnen Fronten des deutschen und österreichischen Heeres dafür, dass unter dem Einfluss der Impfung eine Umänderung des Krankheitsbildes vor sich gegangen ist. Man mag noch so skeptisch der Impfung gegenüberstehen, eine Milderung des Krankheitsverlaufes kann nicht mehr weggeleugnet werden.

Während des südwestafrikanischen Aufstandes stellte Kuhn (176) den leichteren Verlauf der Typhuserkrankungen bei Geimpften im Gegensatz zu Ungeimpften fest. Goldscheider und Kroner (124) sahen im jetzigen Kriege einen günstigeren Krankheitsverlauf. Goldscheider (125) beobachtete mehrfach leichte, ambulant verlaufende Typhusfälle mit geringem Fieber. Diese Leute meldeten sich meist gar nicht krank; wiederholt wurden Typhuskranke unter Soldaten, die nach einem Gefecht wegen einer Verwundung in das Lazarett gebracht wurden, beobachtet. Hecker und Hirsch (138) fanden leichtere Krankheitsformen, die einer typhösen Paratyphuserkrankung ähnelten. Nach Stursberg und Klose (330) sind bei in Frankreich geimpften Kriegsgefangenen im allgemeinen die Typhusfälle leichterer Art. Nach Zinsser und Kathe (374) sind die Erkrankungen leichter, ihre Zahl schien aber eher erhöht wie geringer geworden zu sein. Bisweilen sind die Krankheitsfälle bei Geimpften so leicht, dass die Patienten nur ein starkes Krankheitsgefühl haben (Jacob [151]). Schon nach 2—3 tägiger Bettruhe ist das Befinden stark gebessert. Nach Aronson (7) ist die Zahl der Erkrankungen eingedämmt, der Krankheitsverlauf ein leichterer. Pollitzer (268a) sah 1915 im Felde zuerst schwere Typhusfälle, nach wiederholter Impfung war der Krankheitsverlauf sehr gemildert. Während diese Beobachtungen sich zumeist auf die Westfront erstrecken, liegen auch von der Ostfront entsprechende Beobachtungen vor. Miloslavisch (239), Feyes (95) und Mayer (221) können einen gemilderten Krankheitsverlauf feststellen. Durchweg herrscht der Eindruck einer unter dem Einfluss der Schutzimpfung mitigierten Typhuserkrankung vor.

Im deutschen Heere hat es sich nach Hünermann allgemein gezeigt, dass der Typhus in den allermeisten Fällen sehr leicht verläuft. Ein besonderer Beweis für den gemilderten Krankheitsverlauf kann darin gesehen werden, dass in Ortschaften, wo gleichzeitig Zivilbevölkerung und Heer sich an der gleichen Infektionsquelle infiziert haben, der Verlauf bei den geimpften Heeresangehörigen sehr leicht war, während unter der Zivilbevölkerung sehr schwere Formen auftraten. (Hünermann, Jacobi.) Nach Schwarz (307) liess sich in Südwestafrika, wo die Schutzimpfungen nach beendetem Aufstande weiter fortgesetzt wurden, dauernd der günstige Einfluss der Impfung nachweisen. Ähnliche Beobachtungen liegen auch aus anderen Ländern vor. Ihre Aufzählung würde zu weit führen. Man kann aus den Mitteilungen anderer Staaten aber schliessen, dass unter dem Einfluss verschiedenster Impfstoffe der günstige Effekt auf den Krankheitsverlauf gleich bleibt.

Der allgemeine Eindruck der verschiedenen Autoren ist teilweise auch zahlenmässig belegt. Es wurden von verschiedenen Seiten die Krankheitsfälle der Geimpften und Ungeimpften nach Schwere der Erkrankung ausgeschieden.

In Südwestafrika (249) verhielten sich die Zahlen, nach Schwere der Erkrankungen geordnet:

	bei Ungeimpften:	bei Geimpften:
leichte Fälle	42,3 %	66 %
mittelschwere Fälle .	21,3 „	29 „
schwere Fälle	25,3 „	10 „
Tote	11,1 „	4 „

Ähnliche Zahlen liegen aus diesem Kriege vor. Mehrfach konnte festgestellt werden, dass die Typhuserkrankungen bei Beginn des Krieges schwere Formen aufwiesen, die mit durchgeführter Schutzimpfung mehr und mehr abnahmen. So stellte Veiel (342) fest, dass im Winter 1914/15 die Typhusfälle meist schwerer Natur waren, wenn auch ihr Verlauf bei den Geimpften sich schon durch seine leichte Formen heraushob, dass aber im Winter 1915/16 der Verlauf ein wesentlicher leichterer war. Besonders ausgesprochen war die Abnahme der Mortalität. (Winter 1914/15 23,3 %, Winter 1915/16 0 %.) Ähnliche Differenzen fand Jakob (151). Er vergleicht die Zeiten November 1914 und Sommermonate 1915. Nach ihm verteilten sich die Fälle, nach der Schwere der Erkrankungen ausgesondert:

auf	im November 1914:	im Sommer 1915:
leichte Fälle	21 %	73,5 %
mittelschwere Fälle .	79 „	26,5 „
schwere Fälle		
Tote	8 „	0,5 „

Während der zweiten Periode (Sommer 1915), wo unter den Geimpften fast nur abortive Fälle verzeichnet sind, beobachtete Jakob gleichzeitig eine Typhusepidemie, die gleiche Infektionsquelle hatte, unter der Zivilbevölkerung mit hoher Mortalität (16 %) und schweren Krankheitserscheinungen.

Für die beiden Zeitabschnitte September-Oktober 1914 und Dezember-Januar 1914/15 geben Goldscheider und Kroner (124) Zahlen wieder:

	im September-Oktober:	im Dezember-Januar:
leichteste Fälle . . .	3,6 %	15,2 %
leichte Fälle	19,8 „	32,6 „
mittelschwere Fälle .	32,2 „	21,7 „
schwere Fälle . . .	44,2 „	30,4 „

Nach Munk verlief der Typhus bei Nichtgeimpften in 57 % schwer, in 12 % leicht, bei den Geimpften dagegen in 24 % schwer, in 38 % leicht. Reicher sah in der österreichischen Armee schwere Fälle bei Ungeimpften in 44 %, bei einmal Geimpften in 29 %, bei zweimal Geimpften in 11 %.

Diese Zahlen bestätigten durchweg den Allgemeineindruck, dass der Typhus unter Einfluss der Schutzimpfung einen leichteren Verlauf nimmt, dass die Zahl der schweren Fälle ab- und die der leichteren Fälle zunimmt.

Verschwiegen darf nicht werden, dass vereinzelt kein Einfluss der Impfung festgestellt werden konnte. Immerhin handelt es sich hier nur um Einzelfälle oder um besondere Verhältnisse. Hueppe (117) berichtet von schweren Erkrankungen und Todesfällen trotz Impfung während des Karpathenfeldzuges; er glaubt aber diese schweren Fälle auf grosse körperliche Anstrengungen und Entbehrungen, die der Wirksamkeit der Schutzimpfung eine Grenze setzen, zurückführen zu müssen. Vollbrecht (166) erwähnt 22 schwere Typhusfälle bei dreimal Geimpften. Ausserdem finden sich hie und da Bemerkungen über schwere Fälle bei Geimpften. Es handelt sich aber durchweg um vereinzelte Fälle, die nicht gegen die Impfung sprechen. Sie können auf individuelle Unfähigkeit, genügende Antikörpermengen zu bilden, zurückgeführt werden. Ihr Vorhandensein kann nicht gegen das wohl einstimmig anerkannte Bild eines milden Krankheitsverlaufes nach der Schutzimpfung sprechen. Die allgemeine günstige Umstimmung des Krankheitsverlaufes dürfte unbestritten anerkannt sein, durch widersprechende Einzelbefunde kann dieses Urteil nicht erschüttert werden.

Wie weit ist das geänderte Krankheitsbild von der Zahl der Impfungen abhängig? Hier geben in erster Linie die Beobachtungen Goldscheiders und Kroners (124) genauere Auskunft. Nach Schwere der Krankheitsformen verteilen sich die Fälle bei den einmal, zweimal und dreimal Geimpften nach folgender Tabelle:

	bei einmal:	zweimal:	dreimal Geimpften:
leichteste Fälle	23,2 %	28,8 %	41,1 %
leichte Fälle	25,6 ,,	23,2 ,,	23,0 ,,
mittelschwere Fälle . .	13,6 ,,	24,0 ,,	10,2 ,,
schwere Fälle	37,6 ,,	24,0 ,,	20,5 ,,

Die Zahl der leichtesten Fälle ist mit der Zahl der Impfung dauernd gestiegen, bei der Zahl der schweren Fälle ist das Gegenteil zu beobachten. Bei den Zahlen der leichten und mittelschweren Fälle ist das Bild nicht so klar, es darf aber angenommen werden, dass die schweren Erkrankungen abnehmen und dass diese Fälle dafür in die Rubriken der leichten und mittelschweren Fälle eintreten. Es kann mithin behauptet werden, dass mit der Zahl der Impfungen das Krankheitsbild leichter gestaltet wird.

Weiterhin spielt die Zeit, die zwischen Impfung und Erkrankung verlaufen ist, eine Rolle. Je weiter beide zeitlich entfernt sind, desto leichter wird das Krankheitsbild. Der Körper braucht anscheinend eine bestimmte Zeit, bis er ein Maximum an Schutzkraft erworben hat. Geht die Schutzkraft wieder zurück, so kehrt langsam das Bild wie bei Ungeimpften wieder, so finden sich z. B. nach 1—2 jährigem Zwischenraum ähnliche Verhältnisse wie bei Ungeimpften wieder. Als Beweis können die von Kuhn (176) mitgeteilten Zahlen gelten:

	bei Ungeimpften:	bei Geimpften: 2—6 Monate nach Impfung	bei Geimpften: über 1 Jahr nach Impfung
leichte Fälle	30,92 %	56,45 %	32,91 %
mittelschwere Fälle . .	36,63 ,,	23,65 ,,	24,88 ,,
schwere Fälle	19,85 ,,	15,05 ,,	22,78 ,,
Tote	12,59 ,,	4,85 ,,	10,13 ,,



Mit Ablauf eines Jahres ist der Impfschutz bereits erloschen. Näheres über die Impfdauer wurde schon bei dem Kapitel Impfung erörtert.

Werden Impfungen nach Infektionen während der Inkubation oder in den ersten Tagen der Erkrankung vorgenommen, so ist der günstige Einfluss einmaliger Impfung kaum vorhanden, sie übt aber auch keinen nachteiligen Einfluss aus.

Davis (81) impfte eine Krankenwärterin im Inkubationsstadium, die Erkrankung verlief leicht, nach 28 Tagen wurde die Patientin geheilt entlassen. Eine in der letzten Inkubationswoche stattgefundene Erstimpfung wirkt auf den Krankheitsverlauf nach Goldscheider und Kroner sehr günstig. In entgegengesetztem Sinne stehen die Beobachtungen Hecker und Hirschs (138). Sie zählen ihre schwersten Fälle bei Leuten, die im Inkubations- oder Initialsstadium geimpft waren: unter ihren Todesfällen befanden sich fast durchweg im Inkubationsstadium Geimpfte, während unter den 3—4 Wochen nach letzter Impfung Erkrankten ein Todesfall nicht vorkam. Zweimalige Impfung nach stattgehabter Infektion wirkt günstiger vor Beginn der Erkrankung wie einmalige Impfung nach Beginn der Erkrankung. Durchweg bekommt man einen Eindruck, als würde die Inkubationszeit bei diesen Individuen teilweise abgekürzt und die Krankheit schneller manifest.

Nach Goldscheider und Kroner (124) verschlechtert eine zweite Impfung bei manifester Erkrankung den Krankheitsverlauf; man kann an eine zu starke Belastung des Körpers denken, er dürfte nicht hinreichend reaktionsfähig sein, um genügende Mengen von Antikörpern zu bilden. Nach längerer Zeit (etwa 12 Wochen) wirkt eine zweite Impfung sehr günstig ein, die dritte Impfung, die in die Inkubationszeit fällt, ist ebenso günstig wie nach Verstreichen eines längeren Zwischenraumes.

Wenn auch das vorliegende Material zur Entscheidung der Frage, wie weit die Impfung nach oder kurz vor der Infektion den Krankheitsverlauf günstig oder ungünstig beeinflusst, nicht genügend gross ist, so scheint doch keine Gefahr, in der Inkubationszeit zu impfen, vorhanden zu sein Jedenfalls dürften die ungünstigen Befunde Hecker und Hirschs nicht ohne weiteres im Sinne der sog. negativen Phase verwertbar sein. Endgültiges lässt sich zu dieser Frage erst bei Vorliegen einer grösseren Zahl von Fällen sagen.

Ohne Zweifel müssen schon bei Beginn der Inkubation Antikörper vorhanden sein, um den Verlauf der Erkrankung sichtlich zu beeinflussen. Eine Ausnahme bildet anscheinend die einmalige Impfung kurz vor Erkrankung; je grösser der Gehalt an Schutzstoffen vor der Infektion ist, desto grösser der günstige Einfluss der Impfung. Durch den vermehrten Gehalt an Antikörpern ist der leichtere Verlauf der Krankheit nach mehrfacher Impfung oder längere Zeit nach letzter Impfung wohl zwanglos zu erklären.

Die für die Typhuserkrankung typische Fieberkurve ist unter dem Einfluss der Schutzimpfung sehr verändert, sie ist atypisch, charakterlos geworden, ein ausgeprägter Fiebertyp ist nicht mehr vorhanden. Die Gesamtdauer des Fiebers ist erheblich verkürzt, ein Fastigium fehlt sehr oft. Nach Goldscheider und Kroner (124) findet sich bei Un-



geimpften in 27 %, bei Geimpften in 55,2 % kein Fastigium. Die durchschnittliche Dauer des Fastigiums beträgt für Ungeimpfte 6,28, für Geimpfte 5,28 Tage. Auch hier macht sich die günstige Wirkung mehrfachen Impfung deutlich bemerkbar, bei einmaliger Impfung beträgt das Fastigium durchschnittlich 6,24, bei dreimaliger Impfung 4,2 Tage. Die Verringerung der Wellenzahl im Fastigium bei Geimpften ist wohl durch die Kürze des Fastigiums zu erklären. Die Höhe des Fiebers geht bei Geimpften selten über 40°, durchschnittlich haben die erkrankten Geimpften nur ein mässiges Fieber. Das amphibole Stadium ist ebenso wenig ausgeprägt wie das Fastigium und findet sich bei Geimpften nur vereinzelt, ebenso ist ein remittierender Verlauf seltener bei Geimpften. Die Fieberkurve hat, soweit sie nicht völlig atypisch ist, ein Bild, wie man es bisher bei den leichtesten abortiven Typhusformen oder bei Kindern zu sehen gewohnt war. Bisweilen steigt die Fieberkurve sehr steil an und fällt steil ab, in anderen Fällen ist der Anstieg prolongiert, die Temperatur mehrere Tage lang subfebril und zeigt eine ausgesprochene Wellenform, hin und wieder zeigt die Kurve grosse, unmotivierte Schwankungen und ist in mehrere scharf getrennte kleinere Wellen zerspalten, zuweilen hat das Fieber starke Remissionen, dass es einer Malaria quotidiana ähnelt (Schwarz [307]). Kurz, das Bild der Fieberkurve bei den Schutzgeimpften hat das verschiedenste Aussehen und ähnelt nur in selteneren, meist schweren Krankheitsfällen der Fieberkurve bei Ungeimpften. Das veränderte Bild ist wahrscheinlich durch eine verminderte toxische Wirkung der Typhusbazillen zu erklären, die toxischen Produkte werden im Körper der Geimpften schneller unschädlich gemacht; soweit sie überhaupt in grössere Wirksamkeit treten, erfolgt ihre Giftwirkung nur kurze Zeit. Der Körper dürfte unter ihrem Einfluss zu neuer Antikörperreaktion angeregt werden und durch seinen vermehrten Schutzkörpergehalt schnell neue, in ihn eintretende Gifte vernichten. Eine kontinuierliche Vergiftung mit Typhusgiften, wie sie wohl normal bei der Typhuserkrankung erfolgt, findet nicht statt, eine Summation von Giften tritt nicht ein.

Durchfälle, typischer Erbsenbreistuhl sind bei Geimpften nur selten, meist ist der Stuhl geformt (Zinsser und Kathe [374]). Jakob (151) stellte Durchfälle bei Ungeimpften in 49 %, bei Geimpften in 22 % fest. Goldscheider und Kroner (124) konnten Darmblutungen nur in 6 Fällen beobachten, die Blutungen waren niemals profus; einmal kam es bei einem einmalig Geimpften zu einer Darmperforation. Mahn (212) berichtet über einen abortiven Typhus, es handelte sich um einen Erstgeimpften, der 10 Tage nach der Injektion erkrankte, wo eine typhöse Perforationsperitonitis festgestellt werden konnte. Nach Hirsch (242) entspricht oft die Schwere der lokalen Darmerscheinungen nicht den Allgemeinerscheinungen. Nach eigenen Beobachtungen finden sich bei verstorbenen geimpften Typhuskranken, wo das Krankheitsbild anfänglich sehr leicht war, häufig im Dünndarm zahlreiche typische Geschwüre; es machte bei Sektionen den Eindruck, dass die Geschwüre reichlicher, aber wesentlich kleiner waren. Im allgemeinen sind die Darmerscheinungen bei Geimpften nicht so ausgesprochen wie bei Ungeimpften, schwere Erscheinungen wie Perforationen, Blutungen sind erheblich seltener. Auch hier muss man daran denken, dass die Darm-




erscheinungen bei verminderter Giftwirkung nur geringe Grade annehmen können.

Schwere Trübungen des Sensoriums, Benommenheit, Somnolenz sind bei geimpften Typhuskranken seltene Ausnahmen geworden (Oberkommando der Schutztruppen [249], Goldscheider und Kroner (124), Fejes (95), Veiel [342]). In der Milderung der Erscheinungen, die unter dem Einfluss des Typhus am Zentralnervensystem auftreten, liegt eine der ersichtlichsten Folgeerscheinungen der Impfung. Man darf ebenfalls sich diese günstige Änderung in der Art erklären, dass die freien Endotoxine der Typhusbazillen, die eine spezifische, giftige Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben, nicht mehr in Aktion treten können, da sie zuvor durch die Schutzkräfte des Körpers unschädlich gemacht und zu ungiftigen Komponenten abgebaut wurden.

Über den Befund der Roseolen bei geimpften Kranken sind die Meinungen anscheinend geteilt. Jakob (151) findet bei Ungeimpften Roseolen in 65 %, bei Geimpften in 27 %. Schwarz (307), Zinsser und Kathe (374), Scriba (309) konstatieren das seltene Auftreten der Roseolen. Miloslavich (230) hat sie nur in 18,4 % aller Fälle gesehen. Nach Rhein (274) treten Roseolen bei Schutzgeimpften nicht mehr auf; man findet sie nur in den Fällen, wo Typhusbazillen im Blut nachgewiesen wurden. Fejes (95) und Veiel (342) beobachteten ein häufigeres Auftreten der Roseolen. Anscheinend dürfte es als richtig gelten, dass Roseolen seltener bei Geimpften wie bei Ungeimpften sind. Dieser Befund dürfte mit dem später zu erwähnenden selteneren Auftreten der Bakterien im Blut in Zusammenhang zu bringen sein. Die histologischen Untersuchungen Fränkels über die Typhusroseolen haben gelehrt, dass diese als Produkt der lebenden Bazillen anzusehen ist. Da diese selten im Blute der Geimpften kreisen oder wahrscheinlich dort energischer wie bei Ungeimpften durch die vermehrten bakteriziden Stoffe des Serums abgetötet werden, darf erwartet werden, dass es auch nur in selteneren Fällen den Typhusbazillen gelingt, in der Haut Geimpfter Roseolen zu erzeugen.

Eine Milzschwellung wurde fast durchweg bei den Erkrankten gefunden, sie war aber nicht immer so ausgesprochen wie bei den Ungeimpften. Nach von Krehl scheint die Milz in manchen Fällen bei Geimpften eine erheblichere Vergrösserung zu zeigen, als man es bisher zu sehen gewohnt war.

Das Fehlen, bzw. die Abnahme der toxischen Wirkung der Typhusgifte bei Geimpften äussert sich in dem selteneren Auftreten von Komplikationen. Herzstörungen schwerer Art sind nach Goldscheider und Kroner (124) seltener geworden, wenn auch eine Pulsbeschleunigung bei Geimpften hin und wieder länger nach der Erkrankung andauert. Nach Zinsser und Kathe (374) tritt in der Rekonvaleszenz nach Bewegung häufig eine beschleunigte Herztätigkeit auf; in vereinzelten Fällen ging die Tachykardie in Herzschwäche über. Bei einer Beurteilung der Felddienstfähigkeit von Rekonvaleszenten dürfte diese Erscheinung Beachtung verdienen. Auch in Südwestafrika (249) konnte die geringe Beeinflussung des Herzens bei geimpften Typhuskranken beobachtet werden.



Andere Komplikationen sind ebenfalls bei Geimpften seltener wie bei Ungeimpften. In Südwestafrika war nach Kuhn (176) die Zahl der Komplikationen bei Ungeimpften etwa doppelt so gross, wie bei Geimpften, auch späterhin konnte Schwarz (307) Komplikationen in Südwestafrika nur recht selten finden. Goldscheider und Kroner sahen Komplikationen bei Geimpften halb so häufig wie bei Ungeimpften. Thrombosen sind selten. Häufiger waren nach Goldscheider und Kroner (141) typhöse Anginen. Über schwere Nierenschädigungen finden sich keine Mitteilungen.

Katarrhalische Lungenerscheinungen haben bei Geimpften abgenommen, nach Jakob (151) von 70 % auf 52 %. Miloslavich (230) beobachtete in 66 % leichtere katharrhalische Lungenerscheinungen. Goldscheider und Kroner (124) sahen Lungen-, Rippenfellentzündungen und Bronchopneumonien zwar häufig, betonen aber ihr selteneres Auftreten bei Geimpften. Fejes (95) führt die Verringung der Bronchopneumonien auf die kürzere Krankheitsdauer zurück; da der Kranke selten längere Zeit zu passivem Liegen gezwungen ist, sind für ihre Entstehung, ebenso wie für einen Dekubitus, der auch bei Geimpften äusserst selten geworden ist, keine günstigen Bedingungen geboten.

Goldscheider und Kroner (141) beobachteten in etwa 10 % Nachschübe, die bei Geimpften meist günstig verliefen. Die Rezidive finden sich nach den beiden Autoren besonders bei solchen Kranken, wo bald nach der Impfung die Krankheit manifest wurde. Goldscheider und Kroner glauben, dass bei diesen Kranken die immunisierende Wirkung während der Erkrankung nicht ihre volle Kraft entfalten konnte. Hecker und Hirsch (138) stellten Rezidive bei Geimpften relativ häufiger wie bei Ungeimpften fest, die Rezidive verliefen mit mehr oder weniger typischer Kurve. Je leichter die primäre Erkrankung war, je häufiger traten Rezidive auf, bei dreimal Geimpften wurden 41 Rezidive festgestellt. Hunt (149) sah Rezidive in 31,5 %; Hecker (166) häufig 40—50 Tage nach der Erkrankung. In Südwestafrika (249) waren Nachschübe selten. Zinsser und Kathe (374) berichten nur von einzelnen Rückfällen. Rezidive sind nach Jakob (151) auffallend selten. Cammaert (52) beobachtete keine Rezidive. Über das Auftreten der Rezidive bei Geimpften herrscht keine einheitliche Meinung, ein grosser Teil der Autoren neigt dahin, ein gehäuftes Vorkommen anzunehmen. Das mitgeteilte Material dürfte wohl nicht ausreichen, um schon jetzt hier ein entscheidendes Urteil zu bilden. Im allgemeinen verläuft die Rekonvaleszenz bei Geimpften schnell und ohne besondere Erscheinungen. Bei der leichten und verkürzten Rekonvaleszenz sind die Kranken meist in sehr kurzer Zeit wieder dienstfähig. Die Kranken erholen sich ziemlich schnell; ein Hauptgrund hierfür ist darin zu sehen, dass der Krankheitsverlauf durchschnittlich nicht so schwer ist, dass die Kranken körperlich sehr entkräftet werden.

Es darf angenommen werden, dass in vielen Fällen die Schutzimpfung dazu beiträgt, dass eine Infektion nur leichteste Typhusfälle hervorruft, die oft unerkannt bleiben und als Influenza, Rheumatismus, Magenkatarrh (Hirsch [142]) angesprochen werden oder gar nicht in Behandlung des Arztes kommen. So wurde wiederholt Typhus bei



Soldaten zufällig festgestellt, die wegen einer Verwundung in ein Lazarett eingeliefert wurden und keine besonderen, für Typhus sprechenden Krankheitszeichen aufwiesen. Es darf angenommen werden, dass ein relativ grosser Teil der Typhusfälle heute gar nicht mehr zur Beobachtung kommt, da er ambulant unter leichtesten Erscheinungen verläuft.

Zusammenfassend lässt sich über den Typhusverlauf bei Schutzgeimpften sagen, dass die Krankheit durchweg milde verläuft. In abgeschwächter, oft verwischter Form finden sich bei geimpften Kranken alle für Typhus charakteristischen Symptome wieder, die ihre Ursache in der toxischen Wirkung der Typhusbazillen haben. Diese toxische Wirkung ist unter dem Einfluss der Impfung bedeutend verringert. In der herabgesetzten toxischen Wirksamkeit der Typhusbazillen ist in erster Linie die Ursache für den milderen Krankheitsverlauf zu suchen.

Schutzimpfung und Typhusdiagnose.

Die Schutzimpfung hat nicht nur den Charakter der Typhuserkrankung bei Schutzgeimpften geändert, sie erschwert auch die Diagnose.

Das typische Krankheitsbild, wie man es bei Typhus gewohnt war, ist bei Geimpften so selten, dass es in den seltensten Fällen gelingen wird, aus den Störungen des Allgemeinbefindens der Patienten entscheidende Schlüsse auf eine Typhuserkrankung zu ziehen. Die Fieberkurve ist ebenfalls unter dem Einfluss der Impfung so atypisch geworden, dass sie nicht sehr viel zur Diagnose beitragen kann.

Ein diagnostisch wichtiges Symptom bei Typhus war die Milzschwellung. Es kann bei der Schutzimpfung eine Milzschwellung auftreten, längere Zeit dauern und eine Typhusmiliz vortäuschen. Nach Goldscheider (123) kommt nach einer Typhusschutzimpfung eine Milzschwellung vor; ihre Grösse schwankt, so dass sie als vergrösserte Dämpfung, aber auch als palpabler, mittelgrosser Tumor nachgewiesen werden kann. 8 Wochen nach letzter Impfung war unter 134 Leuten die Schwellung bei einem Mann mässig, bei einem gering, bei acht gut palpabel, bei vier Mann liess sich die Schwellung durch vergrösserte Dämpfung nachweisen. Insgesamt konnte bei bis 6 % der Untersuchten eine Schwellung konstatiert werden. Nach 14 Tagen zeigte sich weitere Rückbildung der Schwellung; nach 8—10 Wochen, sicher nach 3 Monaten war die Schwellung verschwunden. Nach Hirsch (143) vergrössert sich die Milz bei der Impfung, anscheinend geht die Milzvergrösserung der Stärke der Impfreaktion parallel. Die Dauer der Milzschwellung beträgt nach Schlesinger (299) nur 1—3 Tage. Dreifuss (85) wies im Röntgenbild eine Milzvergrösserung nach, die etwa 3—4 Tage nach der Impfung eintritt, um sich nach etwa 2 Tagen wieder zurückzubilden; besonders stark ist die Milzvergrösserung nach der zweiten Impfung. Kämmerer und Wolter (156) stellten unter 188 Soldaten dreimal eine palpable Milz (in 1,6 %) fest, in 4,8 % war die Milzdämpfung vergrössert, insgesamt kam es in 5,8 % zu einer Milzschwellung. Eine mässige Milzvergrösserung blieb bis zu 8 Wochen. Miloslavich (230) beobachtete eine Milzschwellung in 63,1 % in den ersten Tagen nach der Impfung; eine Impfmilz kann noch im dritten Monat nach der Impfung leicht nachweisbar sein. Nach Reichmann (270) ist die Milz nach der Impfung häufig



leicht geschwollen und eben palpabel. Zinsser und Kathe (374) beobachteten zweimal eine Milzvergrösserung bei gesunden Geimpften; die Impfmilzschwellung zeigte eine allmähliche Abnahme. Nach Pollitzer (268a) besteht eine Impfmilzschwellung längere Zeit. Die Milz scheint nach Beobachtung v. Krehls nach wiederholten Schutzimpfungen bisweilen geschwollen zu sein und überhaupt bei viel mehr Krankheitszuständen im Kriege mit fühlbaren Vergrösserungen zu reagieren wie im Frieden. Man kann daran denken, dass die Milz durch mehrfache Impfungen die Fähigkeit erwirbt, auch bei anderen Infektionskrankheiten leichter anzuschwellen (Goldscheider 170a).

Die Impfmilzschwellung macht diagnostisch nach Goldscheider (123) praktische Schwierigkeiten. Einmal erschwert sie die Diagnose bei leicht fieberhaften nicht typhösen Affektionen, dann aber auch bei Typhus, da man unsicher ist, ob der Milztumor auf die Erkrankung oder auf die Impfung zurückzuführen ist. Einen gewissen Anhaltspunkt für eine Erkrankung gibt das Wachsen der Milz, da die Grösse der Impfmilz verhältnismässig stabil bleibt; ein Zurückgehen des Milztumors mit der Entfieberung spricht für Typhus. Bei jeder Milzschwellung muss der Zeitpunkt der letzten Impfung festgestellt werden, bevor sie diagnostische Verwertung findet. Nach Kämmerer und Wolterer (156) darf eine Milzvergrösserung bis 10 Wochen nach der Impfung diagnostisch nur mit grosser Vorsicht verwendet werden. Pollitzer (268a) glaubt, dass durch Übung Impfmilztumoren als solche zu erkennen und von anderen Milzschwellungen unterscheidbar sind.

Wenn auch die Impfmilz nicht sehr häufig ist, so wird man doch stets bei Typhusverdacht an sie zu denken haben. Je weiter die Impfung zurückliegt, desto mehr steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich nicht um eine Impfmilz, sondern um eine Typhusmilz handeln wird. Die zunehmende Vergrösserung der Milz im Laufe der Krankheit kann vielleicht einen weiteren diagnostischen Fingerzeig geben.

Das Fehlen der Roseolen spricht nicht gegen Typhus, da wiederholt beobachtet wurde, dass es bei Schutzgeimpften nicht zu einer Bildung von Roseolen kommt.

Das Fehlen von Darmerscheinungen ist nicht zu benützen, um einen Typhusverdacht auszuschliessen, da bei Geimpften sehr häufig Durchfälle nicht beobachtet werden.

Bei der Typhusdiagnose legt Jacob (151) Wert auf den typischen dicken Zungenbelag, der dadurch charakteristisch ist, dass er die geröteten Zungenränder frei lässt.

Als ein wichtiges, zur Typhusdiagnose verwertbares Phänomen nennt Friedberger (170a) die Rötung und Druckempfindlichkeit der Impfstelle bei Geimpften, die an Typhus erkranken.

Die Verwendbarkeit der bei Typhus fast regelmässig auftretenden Diazoreaktion wurde angezweifelt, da sie auch unter dem Einfluss der Impfung auftreten soll. Mülhens (234), der die Diazoreaktion nach Weiss anstellte, beobachtete in drei Fällen nach der Impfung positive Diazoreaktion und glaubt, dass die Diazoreaktion zur Typhusdiagnose bei Schutzgeimpften nicht verwendbar sei. Nach Rhein (274) kommt eine positive Diazoprobe nach Weiss bei Geimpften nicht vor. Nach Stieve (328) tritt unter dem Einfluss der Schutzimpfung eine Diazo-



reaktion nicht ein, auch Reichmann (270) sah eine positive Diazoreaktion nicht. Hage und Korff-Petersen (131) halten die Diazoprobe bei geimpften Typhusverdächtigen für brauchbar. Verfasser konnte ebenfalls eine positive Diazoreaktion bei Geimpften nicht nachweisen. Sie dürfte zur Typhusdiagnose bei Geimpften ohne Bedenken herangezogen werden. Nach Jacob (151) war die Diazoreaktion bei schutzgeimpften Typhuskranken meist negativ. Von anderen Seiten liegen entsprechende Beobachtungen nicht vor; im Gegenteil wurde wiederholt das Auftreten einer positiven Diazoreaktion als regelmässig bezeichnet.

In den Veränderungen, die die Impfung auf das Blutbild ausübt, wurde auch eine diagnostische Einschränkung gesehen. Schneider (301) misst einer Leukopenie und Aneosinophilie keinen diagnostischen Wert bei Typhusverdacht bei, wenn eine Schutzimpfung vorausgegangen ist. Nach Pollitzer (268a) verliert das Blutbild durch die Impfung an Bedeutung, Hirsch (192) gibt dem Blutbild nur geringen diagnostischen Wert. Jacob (151) hält die Leukocytenbestimmung zur Typhusdiagnose brauchbar, Stieve (328) sieht in den Veränderungen des Blutbildes die gleiche diagnostische Bedeutung bei ungeimpften wie bei geimpften Typhusverdächtigen, wenn die letzte Impfung 3—4 Wochen zurückliegt. Vor dieser Zeit kann man bei fieberhaften Erkrankungen aus dem geänderten Blutbild nur unsichere Schlüsse ziehen. Hage und Korff-Petersen (131) halten auch die Änderungen des Blutbildes für diagnostisch brauchbar.

Nach der vorliegenden Mitteilung lässt sich unter Berücksichtigung des zwischen Impfung und Blutuntersuchung liegenden Zwischenraumes die Veränderung des Blutbildes diagnostisch bei geimpften Typhusverdächtigen verwenden.

Wenn auch die Diagnose durch die Impfung erschwert wird, so sind doch die bisherigen klinischen Kennzeichen unter Berücksichtigung der durch die Impfung hervorgerufenen Veränderungen alle verwertbar. Ein Schema lässt sich freilich nicht geben; man darf aber nicht vergessen, dass sich auch bei nichtgeimpften Typhusverdächtigen eine Diagnose nicht schematisch stellen lässt. In erster Linie sind die klinischen Symptome, insbesondere der palpable Milztumor, zur Typhusdiagnose heranzuziehen (Zinsser und Kathe (374). Diagnostisch bedeutungsvoll bleiben (Rhein [274], Scriba [309]), Leukopenie, Diazoreaktion und soweit sie vorhanden sind, die Darmerscheinungen. In manchen Fällen wird es klinisch nicht möglich sein, mit Bestimmtheit die Diagnose Typhus bei Geimpften zu stellen.

Auch die serologischen und bakteriologischen Hilfsmittel sind nicht mehr in dem Umfange zur Diagnose bei Geimpften verwertbar wie bei Ungeimpften.

Sehr verschiedene Beurteilung hat die Gruber-Widalsche Reaktion erfahren. Reiss (272) hält die Gruber-Widalsche Reaktion bei Schutzgeimpften für unbrauchbar. Er glaubt, dass auch nichttyphöse Erkrankungen die Typhusagglutination wieder auffrischen können, sodass auch ein allmählicher Titeranstieg erfolgt. Es können Agglutinine für Typhus bei anderen Erkrankungen als Nebenagglutinine auftreten. Einmal beobachtete er bei einer bakteriellen Wundinfektion einen Titer für Typhus von 1:640. Weiterhin macht er auf den wechselnden Ausfall



der Agglutinationsreaktion bei Verwendung lebender und toter Typhuskulturen aufmerksam. Ein negativer Ausfall oder sinkender Agglutinationstiter spricht an sich gegen Typhus, aber auch hier ist Vorsicht am Platze, da Mischinfektionen mit Typhus ein Verschwinden der Agglutinine bewirken können. Stieve (328) scheidet die Agglutinationsreaktion als diagnostisches Hilfsmittel bei Geimpften aus. Pollitzer (268a), Hage und Korff-Petersen (131), Ziersch (373), Hiltmann (141), Löwy (201) halten die Gruber-Widalsche Reaktion bei Schutzgeimpften für entwertet. Nach Gaethgens (115) kann eine positive Reaktion bei fieberhaften Erkrankungen zu falschen Diagnosen verführen. Kellermann (159) sieht in der Agglutination keinen Beweis für eine Typhuserkrankung. Hünermann (170a) hält die Gruber-Widalsche Reaktion bei typhusverdächtigen Geimpften nicht für verwendbar. In den Ausführungsbestimmungen über die französische Schutzimpfung (171) wird die Agglutination für die Typhusdiagnose als unsicher angesehen; es wird darauf hingewiesen, dass eine Steigerung des Titers nicht nur durch Typhus, sondern auch durch andere ähnliche Erkrankungen hervorgerufen werden kann. Hecker und Hirsch (138) erscheint eine Typhusdiagnose durch Agglutination illusorisch; eine wiederholte Untersuchung, die einen Anstieg zeigt, kann eventuell brauchbar sein. Eine negative Reaktion kann bisweilen gegen Typhus sprechen. Nach Salomon (292) ist die Agglutination nur relativ brauchbar bei sehr hohem Titer, sie steht hinter dem Nachweis der Typhusbazillen durch Blutkultur. Basten (15) will die Agglutination nicht ganz verwerfen.

Die Höhe des Agglutinationstiters allein kann nach Hirschbruch (145) für die Typhusdiagnose nicht ausschlaggebend sein, da die Bildung der Agglutinine sehr schwankt. Weiterhin ist bei Feststellung der Titerhöhe zu berücksichtigen, dass diese bei Verwendung verschiedener Stämme, sogar eines Stammes, sehr wechseln kann. Hirschbruch empfiehlt daher, ein Serum zweimal im Zwischenraum von 2—3 Tagen möglichst unter gleichen Versuchsbedingungen zu untersuchen. Wichtig ist gleicher Stamm, gleichmässige und gleichdichte Aufschwemmung der Kultur. Ein ausgesprochener Titeranstieg spricht für die Diagnose. Nach brieflicher Mitteilung hat sich die Prüfung des Titeranstiegs bei Hirschbruch vielfach in der Praxis bewährt.

Zinsser und Kathe (374) beobachteten bei Schutzgeimpften meist einen positiven Gruber-Widal; mit Fickerschem Reagens fällt die Agglutinationsreaktion erst später wie bei Verwendung lebender Bazillen positiv aus. Auch die Pfaundler-Mandelbaumsche Fadenreaktion ist positiv. Bei gesunden Schutzgeimpften findet sich niemals ein starkes Steigen der Agglutinationskurven; fieberhafte Krankheiten beeinflussen die Agglutinationskurven nicht. Bei einer Typhuserkrankung dagegen ist ein Anstieg des Titers deutlich, er ist oft sehr steil. In 66 % der beobachteten Fälle war die Steigerung des Agglutinationstiters einwandfrei, in 24 % nicht einwandfrei nachweisbar, in 10 % war das Resultat nicht verwertbar. Mit gewissen Einschränkungen ist die Steigerung des Agglutinationstiters diagnostisch zu gebrauchen.

Stursberg und Klose (329) glauben, die Agglutinationsreaktion bei Schutzimpfung verwenden zu dürfen, wenn der Agglutinationstiter



eine bestimmte Schwelle überschreitet; als Schwellenwert, der für eine Typhuserkrankung spricht, nehmen sie den Titer 1:200 bis 1:400 an. Klose (165) hält die Gruber-Widalsche Reaktion nach Untersuchungen an französischen Kriegsgefangenen für um so brauchbarer, je mehr der Endtiter über dem Durchschnittstiter liegt. Sie ist ohne Wert, wenn eine Impfung einige Tage zuvor erfolgte. Individuelle Schwankungen sind zu beachten. Die Durchschnittswerte betragen nach Klose:

für einmal	Geimpfte	1:500
,, zweimal	,,	1:500—1:1000
,, dreimal	,,	1:1000
,, viermal	,,	1:2000—1:5000.

Cahn-Bronner (51) glaubt, etwa 3 Monate nach der Impfung den Schwellenwert 1:200 diagnostisch mit Vorsicht verwerten zu dürfen, da nach dieser Zeit bei etwa $^4/_5$ aller Geimpften die Agglutination entweder niedriger wie 1:200 oder ganz verschwunden ist. Beachtenswert ist der nicht seltene Titeranstieg bei geimpften Tuberkulösen und mit Jodkali behandelten Luetikern. Nach Nobel (247) ist die Verwendung des Schwellenwertes für die Typhusdiagnose nicht angängig. Nobel und Neuwirth (248) bestimmten bei einer grösseren Zahl von geimpften Typhuskranken den Agglutinationstiter, er schwankte zwischen 1:500 und 1:5000; die Verwendung des Schwellenwertes ist nach diesen Resultaten ausgeschlossen. Die Gruber-Widalsche Reaktion ist bei Schutzgeimpften unzuverlässig, es lassen sich weder aus negativen noch aus positiven Resultaten Schlüsse ziehen, die Verwendung des Schwellenwertes ist nicht möglich (Grundmann [129[). Die Reaktion kann bei geimpften und ungeimpften Typhuskranken negativ bleiben.

Dünner (87) hält die Verwendung des Schwellenwertes für die Typhusdiagnose für falsch, da die quantitative Produktion der Agglutinine sehr verschieden sein kann. Einmal wechselt sie bei den einzelnen Impfstoffen, dann ist sie sehr abhängig von der individuellen Reaktionsfähigkeit. Ausserdem differiert sie je nach der Zeit, die seit der letzten Impfung verflossen ist. Schliesslich ist die Agglutination verschiedener Typhusstämme sehr wechselnd. Die Festlegung eines Schwellenwertes erscheint demnach unmöglich.

Jacob (151) glaubt, dass die Gruber-Widalsche Reaktion mit richtiger Kritik verwertbar sei. Er sah bei 102 positiven Reaktionen 90 mal einen Anstieg während der Erkrankung. Nach seiner Ansicht ist ein Anstieg des Agglutinationstiters ein bis zwei Monate nach der letzten Impfung für eine Typhusdiagnose verwertbar, wenn ihr Ausfall mit dem klinischen Bilde übereinstimmt. Er macht darauf aufmerksam, dass eine negative Reaktion nicht berechtigt, die Diagnose auf Typhus auszuschliessen. Nach seinen Beobachtungen wird der Agglutinationstiter durch andere Erkrankungen nicht häufiger bei Geimpften wie bei Ungeimpften unspezifisch erhöht Nach Riebold (277) gewinnt die Gruber-Widalsche Reaktion mit der Zeit, die zwischen letzter Impfung und Untersuchung liegt, an Wert; sie erhält eine gewisse Beweiskraft zehn Monate nach letzter Impfung. Der Anstieg des Titers erscheint Riebold (277) unsicher, da der Titer oft Schwankungen unterworfen ist.



Er kann ebenso wie bei anderen fieberhaften Erkrankungen auch bei Typhus fallen und dann wieder ansteigen. Liegt die Impfung 2—2 1/2 Monate zurück, so besagt ein Anstieg nichts für eine Diagnose, da die Erhöhung des Titers noch auf eine durch die Impfung hervorgerufene Vermehrung der Agglutinine zurückgeführt werden kann. Liegt dagegen die Impfung längere Zeit zurück, so sind hohe Werte für die Diagnose verwertbar. Bei anderen Erkrankungen kommt es wohl hin und wieder zu einem Titeranstieg; die erreichte Titerhöhe ist aber nie sehr hoch und fällt nach kürzerer Zeit. Es ist nötig, mehrere Agglutinationsproben anzustellen, um Schwankungen, die auf grosse Labilität des Agglutinationsvermögens zurückzuführen sind, auszuschalten und eine klare Kurve des Agglutinationstiters zu erhalten. Bei der diagnostischen Bewertung der Agglutination ist die zeitliche Differenz zwischen letzter Impfung und Untersuchung von grösster Bedeutung. Hirsch (142) hält den Titeranstieg ebenfalls für bedeutungsvoll, er empfiehlt die Verwendung verschiedener Stämme bei der Agglutination.

Nach eigenen Untersuchungen (313) hat sich die Mitagglutination der Enteritis(Gaertner-)bazillen im Serum geimpfter Typhuskranker zur Diagnose brauchbar erwiesen. Eine Mitagglutination bei gesunden Geimpften wurde nicht beobachtet; im Serum geimpfter und ungeimpfter Kranker ist sie in der Regel positiv. Es muss aber bemerkt werden, dass nicht alle Enteritisstämme gleich gut mitagglutinieren; es ist notwendig, einen geeigneten Stamm auszuwählen.

Die Ansichten über den Wert der Agglutinationsreaktion für die Typhusdiagnose bei Schutzgeimpften sind äusserst geteilt. Während ein Teil der Autoren die Reaktion vollkommen verwirft, hält ein anderer an ihr unter bestimmten Bedingungen fest. Einmal wird versucht, an Hand bestimmter Schwellenwerte eine Diagnose zu stellen, dann bei mehrfachen Untersuchungen durch einen Titeranstieg auf die Typhuserkrankung zu schliessen. Die Agglutinationsreaktion vollkommen auszuschliessen, erscheint nicht notwendig, sie ist zweifellos mit bestimmten Einschränkungen brauchbar. Die Bestimmung des Schwellenwertes erscheint aus verschiedensten Gründen unbrauchbar, — in erster Linie sind zu nennen grosse, individuelle Schwankungen und verschiedener Ausfall der Reaktion bei nur geringfügig geänderter Methodik. Ein hoher Agglutinationstiter bei einem Geimpften spricht an sich nicht für Typhus. Brauchbar ist mehrfache Untersuchung auf Titeranstieg. Soweit diese durchführbar ist, sollte sie in jedem Falle von Typhusverdacht versucht werden. Aber auch hier muss Vorsicht am Platze sein. Der Wert des Titeranstieges ist erheblich von der Zeit, die zwischen Impfung und Untersuchung liegt, abhängig. Je weiter die Impfung zurückliegt, desto mehr gewinnt diese Methode an Wert. Schliesslich kommt die Mitagglutination der Gärtnerbazillen bei der Typhusdiagnose praktisch in Frage.

Felke (96) will die Komplementablenkung zur serologischen Diagnose einer Typhuserkrankung bei Schutzgeimpften heranziehen. Er beobachtete niemals bei Geimpften Hemmung, dagegen stets bei Typhuskranken. Die verwandte Serumdosis betrug 0,1—0,2 ccm. Nach Hage und Korff-Petersen (131) tritt eine positive Komplementbindungsreaktion schon nach Injektion von 0,1 ccm Impfstoff ein, mit der Zeit wird die



Reaktion langsam schwächer. Diagnostisch ist sie daher nicht brauchbar, zumal sie auch bei Typhuskranken in der ersten Krankheitswoche nicht immer positiv ist. Nach eigenen Untersuchungen ist eine positive Komplementbindungsreaktion bei Geimpften fast die Regel, dass daran gedacht wurde, sie zur Bewertung der Impfstoffe zu verwenden. Letzteres ist aber nicht durchführbar, da sie bei den einzelnen Personen sehr schwankt und zeitlich sehr unregelmässig wieder verschwindet.

Die serologische Diagnostik des Typhus hat nur Wert, wenn sie Hand in Hand mit der klinischen Diagnostik geht. Eine positive Agglutination bei Fehlen entsprechender klinischer Erscheinungen berechtigt nicht, auf diese hin eine Typhusdiagnose zu stellen. Es dürfte nötig sein, dass auch von der Seite eines Serologen einmal mit Schärfe betont wird, dass das Ergebnis der serologischen Untersuchung nicht allein diagnostisch massgebend sein darf, dass nicht das Resultat, das der Serologe abgibt, ohne den Kranken zu sehen, für den behandelnden Arzt in erster Linie bestimmend sein soll. Die serologische Diagnose soll mitbestimmend, aber nicht allein entscheidend sein. Der Serologe kennt die Grenzen seiner Ergebnisse, leider werden in den Kreisen der Ärzte die serologischen Ergebnisse oft überschätzt; dies gilt nicht nur für den hier speziell behandelten Fall, sondern für alle serologischen Reaktionen. Aus dieser Überschätzung des behandelnden Arztes leitet sich das nicht seltene Misstrauen gegen serologische Untersuchungen überhaupt ab, da der Arzt schlechte Erfahrungen machte, wenn er auf das Ergebniss der Serologen zu viel, auf eine klinische Beobachtung zu wenig Wert legte. Der Kliniker muss sich stets über die Grenzen der Serologie ebenso bewusst sein wie über die Grenzen chemisch-physiologischer Untersuchungsmethoden. Wenn diese kritische Begrenzung beim Kliniker mehr und mehr Platz greift, wird die Übereinstimmung zwischen Kliniker und Serologen sich erheblich bessern. Werden unter diesen Gedanken die Agglutinationsergebnisse betrachtet, so wird dem kritischen Kliniker auch die Agglutinationsprobe unter den oben skizzierten Einschränkungen ein nicht unwichtiges Hilfsmittel zur Diagnose bei typhusverdächtigen Geimpften sein.

Im Anschluss an die Typhusimpfung treten bisweilen Nebenagglutinine auf, die eine Diagnose anderer infektiöser Darmkrankheiten erschweren können. Nicht unwichtig ist, dass bei der Typhusschutzimpfung auch Agglutinine für Paratyphus B-Bazillen gebildet werden können (Nobel und Neuwirth [248]). Nach Kutscher (177) lassen sich bei der Typhusschutzimpfung Nebenagglutinine für Ruhrbazillen nachweisen, die unter Umständen zu einer irrtümlichen Ruhrdiagnose führen. Jakobitz (152a) fand positive Ruhragglutinine bei Typhusschutzgeimpften, in entsprechender Zahl aber auch bei Ungeimpften; er glaubt, dass die Schutzimpfung keinen sehr grossen Einfluss auf die Bildung von Ruhragglutininen habe, eher wohl die Typhuserkrankung. Nach eigenen Erfahrungen ist das Auftreten von Ruhragglutininen nach Schutzimpfung nicht zu selten. Bei Ruhrverdacht kann eine mehrfache Agglutination mit Titeranstieg für Ruhrbazillen praktische Verwendung finden. Eine Ruhr- und Paratyphusagglutination hat auf das Verhalten des Typhustiters bei Schutzgeimpften keinen Einfluss (Cahn-Bronner (51).



Im Anschluss an die Serumreaktion sind die bakteriologischen Untersuchungsmethoden zu besprechen. In erster Linie kommt zur Typhusdiagnose die Blutkultur in Frage. Ihre Bedeutung bei Schutzgeimpften wird vielfach eingeschränkt. Hohlweg (146) fand bei geimpften Typhuskranken in den ersten Krankheitswochen Bazillen nur in etwa 60 % im Blut, während diese bei Ungeimpften in 90 % der Fälle im Blut nachgewiesen werden konnten. Er nimmt an, dass der Gehalt an Bakteriolysinen und Bakteriotropinen im Serum Schutzgeimpfter eine Typhusbakteriämie hintanhalte. Bei der sehr geringen Zahl der im Blut kreisenden Typhusbazillen müssen zur Anreicherung grosse Blutmengen, mindestens 10 ccm Venenblut, sofort in Galle gebracht werden. Rhein (274) machte entsprechende Beobachtungen wie Hohlweg, selten fand er bei Erkrankten mit Fieber über 38° Typhusbazillen, unter 38° konnte er niemals Typhusbazillen nachweisen. Die Ursache sieht er ebenfalls in der verminderten Bakteriämie bei Schutzgeimpften. Auch Grundmann (129) konnte bei geimpften Kranken nur in 60% Typhusbazillen aus dem Blut in den ersten Krankheitswochen züchten. Scriba (309) bestätigt die Seltenheit positiver Blutkulturen. Hecker und Hirsch (138) erhielten gleichfalls häufiger Versager bei der Blutkultur. Zinsser und Kathe (374) fanden, dass die Blutgallenkultur fast regelmässig bei schutzgeimpften Typhuskranken versagte. Das gleiche fand Schwarz (307) in Südwestafrika. Der Bazillennachweis aus dem Blut wird auch von Jacob (151) nicht als exakt angesehen; er erhielt in 68 % positive Resultate bei der Blutkultur. Jacob hält es für wichtig, die Blutentnahme auf der Fieberhöhe oder im Fieberanstieg vorzunehmen und stets grössere Blutmengen zur Anreicherung zu benutzen. Fejes (95) gibt 5 ccm Venenblut in 100 ccm Galle zur Anreicherung; nach der zweiten Krankheitswoche gelang ihm der Bazillennachweis bei Geimpften nur noch sehr selten, während er bei Ungeimpften häufig bis zur vierten Woche gelang. Meyer (229) konnte bei einigen fieberlosen Typhusfällen (Geimpfte) Bazillen im Blut nachweisen. Nobel (247) will häufig inagglutinable Typhusstämme aus dem Blut typhuskranker Geimpfter gezüchtet haben. Für Salomon (292) ist die Blutkultur das wichtigste Diagnostikum bei schutzgeimpften Typhusverdächtigen. Eine Bazillenzüchtung aus dem Blut gelang Hage und Korff-Petersen (131) mehrfach bei Geimpften.

Nach eigenen Beobachtungen scheint der Bazillennachweis im Blut bisweilen auf Schwierigkeiten zu stossen. Verschiedentlich wurden aber mit der Blutkultur gute Resultate erzielt. Einmal scheint es, dass bei leichten Typhusfällen der Blutnachweis öfter versagt, andererseits ist es wichtig, zu beachten, in welcher Zeit die Blutuntersuchung erfolgt. Typhusbazillen wurden ebenso wie bei ungeimpften Kranken besonders in der ersten Krankheitswoche gefunden. Schliesslich ist die Methodik der Untersuchung nicht unwichtig, da ohne Zweifel die Zahl der kreisenden Typhusbazillen bei Geimpften meist sehr viel kleiner wie bei Ungeimpften ist. Es ist anzuraten, das Blut in der Menge von etwa 5—10 ccm aus der Vene sofort in Gallenröhrchen fliessen zu lassen; die Verwendung des Blutkuchens ergibt nicht so gute Resultate. Weiterhin soll die Galle nach Anreicherung bei 37° nicht nur einmal, sondern etwa dreimal in eintägigen Zwischenräumen auf Nährböden



ausgestrichen werden. Es wurden nicht selten erst beim dritten Ausstrich Typhusbazillen nachgewiesen. Fällt eine Blutuntersuchung negativ aus, so führt die Wiederholung oft zum Erfolg. Wenn auch die Bakterien im Blut Schutzgeimpfter seltener geworden zu sein scheinen, so dürfte auch zum Teil eine nicht ganz geeignete Methodik zu den Misserfolgen beigetragen haben. Jedenfalls ist man keineswegs berechtigt, anzunehmen, dass die Blutkultur durch die Impfung unbrauchbar gemacht worden ist, und sie deshalb zu verwerfen. Die Blutkultur muss in jedem Fall von Typhusverdacht angelegt werden.

Da die Schutzimpfung eine Ansiedelung der Typhusbazillen im Darm nicht verhindert, rät Hohlweg (146) zur Sicherstellung der Typhusdiagnose, den Stuhl (und auch den Urin) mehrfach zu untersuchen. Die Untersuchung des Harns und Stuhls auf Typhusbazillen ist nach Jacob (151) — er erhielt in 2,5 % positive Resultate — bei Geimpften von keinem grossen Wert, auch für Hirsch (392) ist die Stuhluntersuchung von keiner grossen Bedeutung.

Nach eigenen Erfahrungen scheint die Typhusbazillenausscheidung aus dem Darm bei Geimpften entsprechend wie bei Ungeimpften zu erfolgen, auch hier muss berücksichtigt werden, dass die Ausscheidung aus dem Darm von der Erkrankungszeit abhängt, dass in den ersten Wochen der Nachweis der Bazillen im Stuhl seltener gelingt wie in den späteren Wochen. Man wird demnach Stuhluntersuchungen besonders bei länger Erkrankten anzustellen und zu wiederholen haben. Der Nachweis der Bazillen im Urin scheint bei Geimpften seltener zu gelingen wie bei Ungeimpften; dieser Befund dürfte seine Erklärung darin finden, dass die Bazillen bei Geimpften weniger aus dem Blut in die Nieren eintreten, da ihr Vorkommen an sich im Blut Geimpfter seltener ist.

Bei Geimpften müssen ebenso wie bei ungeimpften Typhuserkrankten nach der Heilung mehrfache Stuhl- und Urinuntersuchungen angestellt werden, um etwaige Dauerausscheider zu finden und eine Verschleppung der Typhusbazillen durch diese zu verhindern.

Die Impfung hat zweifellos die Typhusdiagnose erschwert. Bei richtiger Benutzung der verschiedenen diagnostischen Hilfsmittel dürfte aber trotzdem eine Typhusdiagnose bei Schutzgeimpften in den meisten Fällen nicht zu schwer sein, wenn man nicht nach einer schematischen Formel arbeitet, sondern alle Befunde kritisch richtig zu verwerten weiss. Soweit ein direkter Bazillennachweis nicht gelingt, wird das klinische Bild in erster Linie zur Entscheidung beitragen.



Literaturübersicht.

(Bis 1. Juni 1916.)

Auf Vollständigkeit kann die Übersicht keinen Anspruch machen, da besonders neuere ausländische Zeitschriften dem Verfasser nur teilweise zur Verfügung standen.

1. Albert u. Mendenhall, Reactions induced by antityphoid vaccination. Americ. Journ. of the med. Sciences. Bd. 143. 1912.
2. Alcock, Essais de vaccination antityphique sur l'homme au moyen de vaccin sensibilisé vivant. Compt. rend. Acad scienc. Bd. 154. 1912.
3. Altstaedt, Zur Typhusimmunität. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 26.
4. Ardin-Delteil-Nègre et Raynaud, Recherches cliniques et expérimentales sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoide par le virus sensibilisé de Besredka. Ann. de l'inst. Pasteur. 1913.
5. Ardin-Delteil, La vaccination antityphique. Sem. méd. Bd. 32. 1912.

5a. Arima, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 63. 1912.

6. Arneth, Über Darmkatarrh, fieberhaften Darmkatarrh, Typhus, Ruhr und Mischinfektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 9.
7. Aronson, Bakteriologische Erfahrungen über Kriegsseuchen. Med. Klinik. Nr. 47. 1915.

7a. Askanasy, Pathologische Reaktionen nach Typhusschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 29.

8. Auché u. Chevalier, Un cas d'insuccès de la vaccination antityphique. Journ. de méd. de Bordeaux. 1913. Nr. 23.
9. Bächer, Eine neue Methode der Virulenzsteigerung und Virulenzprüfung. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 43.
11. Bardach, Ein Fall von tertiärer Lues nach Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 51. 1915. S. 1756.
12. Bassenge und Meyer, Zur Schutzimpfung gegen Typhus. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 697.
13. Dieselben, Zur Toxingewinnung aus gefrorenen Typhusbazillen. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 36.
14. Bassenge und Rimpau, Über aktive Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschr. z. 60. Geburtst. R. Kochs 1904. Fischer, Jena.
15. Basten, Über klinische und serologische Beobachtungen bei der Typhusschutzimpfung. Med. Klinik 1915.

15a. Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus. Veröffentl. a. d. pr. Militärsanitätswesen 1905. H. 28.

16. Bergell u. Meyer, Über eine neue Methode zur Herstellung von Bakteriensubstanzen, welche zu Immunisierungszwecken geeignet sind. Med. Klinik 1906. Nr. 16.



17. Besredka, De l'immunisation active contre la peste, la cholera, et l'infection typhique. Ann. de l'inst. Past. 1904. Bd. 16.
18. Derselbe, La vaccination antityphique. Sem. méd. Bd. 12. 1912.
19. Derselbe, Zwei Jahre Typhusschutzimpfung mit lebendem sensibil. Virus. Ann. de l'inst. Pasteur 1913.
20. Derselbe, Deux ans de vaccination antityphique avec du virus sensibilisé vivant. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 27. S. 607.
21. Derselbe, Über sensibilisierte Typhusvakzine. Virchows Arch. Bd. 213. 1913. H. 2/3. S. 244.
22. Bessau, Über die aktive Typhusschutzimpfung. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 47. S. 2210.
23. Derselbe, Über die aktive Typhusschutzimpfung. Journ. of State Med. Bd. 21. 1913. S. 45.
24. Derselbe, Über Typhusimmunisierung. Kritik der neuen Immunisierungsmethoden. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 17. S. 499.
25. Besserer und Jaffé, Über Typhuskulturen, die sich den Immunitätsreaktionen gegenüber atypisch verhalten. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 51.
26. Beumer u. Peiper, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. I u. II.
27. Dieselben, Über die immunisierende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27.
28. Bielonowsky, Die Typhusschutzimpfungen in Frankreich und England und Versuch ihrer Anwendung in Rußland. Russky Wratsch 1913. Nr. 47.
29. Bischoff, Das Typhusimmunisierungsverfahren nach Brieger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 54.
30. Bitter, Über Festigung von Versuchstieren gegen die Toxine der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12.
31. Blaker, Note on the preparation and standartisation of typhoid vaccine. Indian. Journ. of med. Research. Bd. 1. 1914.
32. Bloch u. Crenzé, La formule sanguine an cours de la vaccination antityphoide. Compt. rend. Soc. de Biol. Bd. 73. 1912.
33. Dieselben, La sensibilisatrice dans le sérum des sujets vaccinés contre la fièvre typhoide. Compt. rend. Soc. de Biol. 1912. S. 603.
34. Dieselben, Réactions humorales consécutives à l'emploi du vaccin antityphoide de Chantemesse. Compt. rend. Soc. Biol. Bd. 73.
35. Böhme, Einige Beobachtungen über Kriegsseuchen im Balkankriege 1913. Med. Klinik Nr. 48. S. 1320. 1915.
36. Boehnke, K. E., Die Vakzinationsprophylaxe und -therapie des Abdominaltyphus. Med. Klinik Jahrg. 9. 1913. Nr. 41. S. 1690—1692.
37. Berger, Vaccinatie tegen Typhus abdominalis. Geneesk. Tigdschr. vor Ned. Indie. Bd. 54.
38. Bosisio, Ricerche sperimentali sulla vaccinazione antitifica nell' uomo. Il Policlin. Bd. 20. 1914.
39. Boyd, The Edinburgh Hostital in South-Africa. Scot. med. and. surg. journ. 1901.
40. Braun, Die Schutzimpfung gegen Typhus abdominalis. Therap. Monatsheft 1914. Bd. 28.
41. Braun u. Feiler, Über Serumfestigkeit des Typhusbazillus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig.-Bd. 21. 1914.
42. Brieger, Kitasato u. Wassermann, Über Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12.
43. Brieger u. Meyer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 39.



44. **Broughton-Alcock**, Vaccination for typhoid fever by living sensibilised Bacilli typhosi. Lancet 1912. Bd. 2. S. 504.

46. **Bruschettini**, Sulla immunità contra il tifo. Riform. med. 1892. Bd. 8.

47. **Budde**, Ein Fall von Herpes zoster im Gebiete des Plexus cervicalis nach Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 3. S. 103. 1916.

48. **Bujwid**, Die Erzeugung der Impfstoffe und Massenimpfungen in Krakau gegen Cholera und Typhus in der Zeit des Krieges 1914/15. Med. Klinik 1915. Nr. 52. S. 1421.

49. **Buonanni**, La vaccinazione antitifica alla R. Academia navale di Livorno. Med. Nav. 1914.

50. **Cagley**, A note on the on value of inocculation against enteric fever. Brit. med. Journ. 1901. S. 84.

51. **Cahn-Bronner**, Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose bei Geimpften. Med. Klinik Nr. 35. 1915.

52. **Cammaert**, Typhus und Typhusimpfung. Tijdschr. voor Geneesk. 1916.

53. **Castellani**, Antityphoid vaccination with attenuated live cultures. Lancet 1909. Bd. 2.

54. **Derselbe**, Observations an typhoid vaccination in man with attenuated live cultures. Zentralbl. f. Bakt. Abtlg. Orig. Bd. 52.

55. **Derselbe**, Note on typhoid-paratyphoid vaccination with mixed vaccines. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. 72.

56. **Derselbe**, Typhoid and paratyphoid vaccination with live attennated vaccines, mixed vaccines. Lancet 1913. Nr. 4670. S. 595.

58. **Derselbe**, Tetravakzine und Pentavakzine. Brit. med. Journ. 1916.

59. **Castellani und Mendelson**, Über Tetravakzine (Typhus, + Paratyphus A + Paratyphus B + Cholera). Brit. med. Journ. 1915.

60. **Chantemesse**, Zur Präventivimpfung gegen den Typhus. Münch. med. Wochenschr. 1912.

61. **Derselbe**, Die Schutzimpfung im Heer der Vereinigten Staaten. Münch. med. Wochenschr. 1913.

62. **Derselbe**, Sur la validité des vaccins chauffés. Compt. rend. soc. biol. Bd. 74. 1913.

63. **Derselbe**, Zur Prophylaxe und spezifischen Behandlung des Typhus abdominalis während einer im Verlauf des gegenwärtigen serbischen Krieges vorgekommenen Epidemie. Münch. med. Wochenschr. 1913.

64. **Derselbe**, La vaccination préventive contre la fièvre typhoide dans les équipages de la flotte. Compt. rend. Acad. scienc. Bd. 156. 1913. S. 244.

65. **Derselbe**, Zur Typhusschutzimpfung. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 1485.

66. **Chantemesse u. Vidal**, De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoide. Ann. de l'inst. Pasteur. 1888. Bd. 2.

67. **Dieselben**, Étude expérimentale sur l'infection typhique. Ann. de l'inst. Past. 1892. Bd. 4.

68. **Congress, Franz**, Für innere Medizin. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913.

69. **Cinla, Combiescu, Balteanu**, Vaccinations antityphiques au virus sensibilisé vivant de **Besredka**. Compt. rend. soc. de biol. 1914.

69a. **Conradi**, Deutsche med. Wochenschr. 1903.

70. **Costellini**, Prove di vaccinazione antitifica nell' uomo. Riv. crit. di clin. med. 1905.

71. **Courmont u. Rochaix**, L'immunisation par voie intestinale. Vaccination typhique. Compt. rend. Acad. des Sciences. Bd. 152.

72. **Dieselben**, De la durée de l'immunisation par voie intestinale chez le lapin. Compt. rend. des Scienc. Bd. 153.

73. **Dieselben**, Immunisation antityphique de l'homme par voie intestinale. Compt. rend. Acad. des Scienc. Bd. 154. 1912.



74. Courmont u. Rochaix, Vaccination antityphique par voie intestinale. Compt. rend. Acad. des Scienc. Bd. 154.
75. Dieselben, La vaccination antityphique. Lyon méd. 1911. Nr. 31.
76. Dieselben, La vaccination antityphique par la voie intestinale. La Presse méd. 1911.
77. Craig, The results of antityphoid vaccination in foreign armies. War Departm. Bull. Nr. 2. Washington 1913.
78. Crombie, Some statistics regarding the effect of inoculation against typhoid fever in South Africa. Lancet 1902.
79. Cummins, Lyle, Antityphoid inoculations. Journ. of State Med. Bd. 21. 1913.
80. Daretti, Über das Verhalten der Leukocyten im Blut der vaccinierten Typhuskranken. Riv. Ospedal. 1914.
81. Davis, Antityphoid vaccination. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 1 bis 8. 1912.
82. Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1913.
83. Ditthorn u. Löwenthal, Zur Technik der Cholera- und Typhusimpfstoffherstellung im grossen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 34. 1915.
84. Dopter, Maladies infectieuses en 1913. Paris médical. 1913. Nr. 35.
85. Dreifuß, Über die klinischen Begleiterscheinungen der Typhusschutzimpfung. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1915.
86. Dünner, Bedeutung der Widalschen Reaktion bei typhusgeimpften Soldaten. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 3.
87. Derselbe, Widalsche Reaktion bei Schutzgeimpften. Berl. klin. Wochenschrift 1915. Nr. 26.
88. Dyer, The agglutination reaction after antityphoid inoculation. Indian Journ. of med. Research. Bd. 1. 1914.
89. Dziembowski, Ein Malariarezidiv nach Typhusschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 45.
90. Eichholz, Einige Erfahrungen über den Typhusverlauf bei geimpften und nicht geimpften Mannschaften der Schutztruppe für Deutsch-Südwestafrika. Münch. med. Wochenschr. 1907.
91. Einstein u. Lissauer, Leichter Abdominaltyphus. Deutsche Archiv f. klin. Med. Bd. 118.
92. Emmerich u. Wagner, Typhusschutzimpfung und Infektion im Tierversuch. Med. Klinik 1916. Nr. 3.
93. Engelhorn, Typhusschutzimpfung bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 6.
94. Feistmantel, Über Prophylaxe und Therapie des Typhus abdominalis mittelst Impfstoffen. Wien. klin. Wochenschr. 1915.
95. Fejes, Die praktische Bedeutung der Typhus- und Choleraschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 14.
96. Felke, Komplementablenkung als Reaktion zur Unterscheidung zwischen den Seren Typhuserkrankter und gegen Typhus-Geimpfter. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 17.
97 v. Fengvessy, Zur Kritik einer Typhusvakzine mit milderer Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 34.
98. Ficker, Methoden der aktiven Immunisierung einschliesslich Herstellung von Antigenen. Kolle-Wassermann, Handb. d. pathol. Mikroorg. Bd. 2. 1913.
99. Fischer, Bitter u. Wagner, Vereinfachung und Verbilligung der Herstellung von Cholera-Impfstoff. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 23.
100. Foord-Caiger, The treatment of enteric fever. Lancet 1904.
101. Forbát, Die Immunitätslehre. Berlin 1916.

102. Fornet, A new typhoid prophylactic. 15. intern. Kongr. f. Hyg. und Dem. Washington 1912.
103. Fornet, Immunität bei Typhus. Kolle-Wassermann, Handb. d. prakt. Mikroorg. Bd. 3. 1913.
104 Fornet, Über Fortschritte in der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Deutsche med. Wochenschr. 1914.
105. Foster, Antityphoid vaccination. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 55. 1910
106 Foulerton, Preventive inoculation against typhoid fever. 1900 Lancet. Bd 1.
107. Fraenkel, Über spezifische Behandlung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
108. Fraenkel u. Simonds, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbazillus. Hamburg 1886.
109. Friedberger, Die Methoden der Schutzimpfung gegen Typhus. Kraus-Levaditi, Handbuch der Immunitätsforschung. Bd 1. 1908.
110. Friedberger, Die bakteriziden Sera. Kolle-Wassermann. Handb. d. pathol. Mikroorganismen. Bd. 2. 1913.
111. Friedberger u. Moreschi, Über Rassendifferenzen von Typhusstämmen. Berl. klin. Wochenschr. 1905.
112. Dieselben, Vergl.-Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 39.
113. Dieselben, Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Deutsche med Wochenschr. 1906. Nr. 49.
114. Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher, Über Typhusschutzimpfungen. Klin. Jahrb. 1905. Bd. 13. 14.
115. Gaehtgens, Gruber-Widalsche Reaktion und die Beschränkung ihrer praktischen Verwertbarkeit für die Typhusdiagnose. Münch. med. Wochenschrift 1915. Nr. 26.
116. Gaethgens, Typhus abdominalis. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 18. Jahrg. I. Abt. 1915.
117. Gaehtgens u. Becker, Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Beitr. z. Kl. d. Infektionskrankh. Bd 4. 1916.
118. Gaus, Typhusschutzimpfung. Prag. med. Wochenschr. 1915. Nr. 222.
119. Derselbe, Über die Reaktion nach Typhusschutzimpfung. Prag. med. Wochenschr. 1915. Nr. 40.
120. De Gasperi, F., La Phase negative de Wright dans la vaccination antityphique des jeunes lapins. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 26. 1912.
121. Gay u. Claypole, The typhoid-carrier state in rabbits as a method of determining the comparite immunizing value of preparations of the typhoid bacillus. Arch. of internat. Med. Bd. 12. 1913.
122. Gay u. Force, Preliminary note on a skin reaction indicating protection against typhoid fever. Univ. of Californ. Publ. in Path. Bd. 2. 1913.
123. Goldscheider, Impfmilzschwellung und Typhusdiagnose. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 40.
124. Goldscheider u. Kroner, Über den Einfluss der Typhusschutzimpfungen auf die Typhuserkrankungen bei der Armee im Herbst und Winter 1914/15. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 36—38.
125. Goldscheider, Über Typhusbekämpfung im Feld, speziell beim Stellungskampf. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 21.
126. Gröbl u. Hever, Über die Immunkörperbildung bei Impfungen mit verschiedenen Typhusimpfstoffen. Wiener klin. Wochenschr. 1915. Nr. 50.
129. Grundmann, Meine Kriegserfahrungen über Infektionskrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 42.
130. Hachtel u. Stoner, Inoculation against typhoid. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 59. 1912.



131. Hage u. Korff-Petersen, Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose. Deutsche. med Wochenschr. 1915. Nr. 45.
132. Hahn, Immunisierungs- und Heilversuche mit plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897.
133. Haibe, A propos des infections de laboratoire à bacilles typhiques. Compt. rend. soc. de biol. Bd. 74. 1913.
134. Harrison, Journ. of the Roy. Army med. Corps 1907.
135. Hartstock, Antityphoid vaccination. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 1, 4. 1910.
136. Hartstock, F. M., Schutzimpfung gegen Typhus. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 19.
137. Hecht, Ein merkwürdiger Anfall nach Typhusvakzination. Prag. med. Wochenschr. 1915. Nr. 24.
138. Hecker u. Hirsch, Erfahrungen und Gedanken über Typhus und Typhusbehandlung im Felde. Med. Klinik 1915. Nr. 38.
139. Herrnheiser, Über Eigentümlichkeiten des Abdominaltyphus im Kriege. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
140. Hiltmann, Über Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 25.
141. Derselbe, Bemerkungen zur Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschrift 1915. S. 339.
142. Hirsch, Über atypische Verlaufsformen des Typhus im Felde. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
143. Hirsch, Impfmilzschwellung und Typhusdiagnose. Deutsche med. Wochenschrift 1915. Nr. 45.
144. Derselbe, Isolierte Neuritis vestibularis nach Typhusschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 34.
145. Hirschbruch, Die Untersuchung des Blutes gegen Typhus geimpfter Personen auf Agglutinine bei Typhusverdacht. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 18.
146. Hohlweg, Einfluss der Typhusschutzimpfung auf den Nachweis der Typhusbazillen im kreisenden Blut. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 16.
147. Hueppe, Schutzimpfung bei Typhus und Cholera. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 50.
148. Hültl, Markierung der Typhus- und Choleraschutzimpfungen. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 26.
149. Hunt, The use of antityphoid vaccine during the course of an epidemie. Americ. Journ. of the med. Scienc. Bd. 145. 1913.
150. Ickert, Einfluss der Typhusschutzimpfung auf das weisse Blutbild. Brauers Beitr. f. Infekt. Bd. 4.
151. Jacob, Das klinische Bild des Typhus im ersten und zweiten Kriegsjahr. Ist ein Einfluss der Typhusschutzimpfung erkennbar? Münch. med. Wochenschrift 1916. Nr. 17.
152. Derselbe, Klinische Erfahrungen aus einem Typhuslazarett Ostpreussens. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 26.
152a. Jakobitz, Über Ruhragglutinine. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 26.
153. Johan, Über eine Typhusvakzine mit milderer Reaktion. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 28.
154. John, Über vergleichende Typhusschutzimpfungen. Deutsche med. Wochenschrift 1915. Nr. 28.
155. Kabeshima, Über Typhus- und Paratyphusschutzimpfung mittelst gemischter Typhus- und Paratyphusvakzine und die Ergebnisse in der Kaiserl. Japan. Marine. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig.-Bd. 74.
156. Kämmerer und Wolterer, Typhusschutzimpfung und Milzschwellung. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 2.



157. **Karell u. Lucksch**, Die Befreiung der Bazillenausscheider von ihrem Übel durch Behandlung mit homologem Impfstoffe. Wien. klin. Wochenschrift 1916. Nr. 7.
158. **Keefer**, The prevention of typhoid fever. Milit. Surgeon Bd. 28. 1911.
159. **Kellermann**, Typhusschutzimpfung, Tetanusbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1914.
160. **Kirschbaum**, Zur Technik der Schutzimpfung gegen Typhus. Wien. klin. Wochenschr. 1915.
161. **Kisskalt**, Eine Modifikation des Typhusimpfstoffes. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 14.
162. **Klein**, Über die Dosierung der Schutzimpfstoffe. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 15.
163. **Klieneberger**, Agglutination und Agglutinationstitration. Wien. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 15/16.
164. **Kling**, Französische Massnahmen gegen ansteckende Krankheiten während des Krieges. Hygiea 1916. Bd. 78.
165. **Klose**, Die Gruber-Widalsche Reaktion bei typhusschutzgeimpften Franzosen und ihre Bewertung für die Diagnosestellung. Arch. f. Hyg. Bd. 84. H. 4/5.
166. **Klose u. Stursberg**, Franz. Typhusschutzimpfungen und Gruber-Widal. Münch. med. Wochenschr. 1915. S. 358.
167. **Knack**, Med. Klinik 1916. Nr. 18.
168. **Koch**, Pathologische Reaktionen bei Typhusgeimpften. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 18.
169. **Köhlisch**, Über die Beziehungen zwischen Typhus, Paratyphus, Ruhr, fieberhaftem und fieberlosem Darmkatarrh. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 14.
170. **Kolb**, Typhusschutzimpfung. Prag. med. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
170a. Kongress für innere Medizin, Warschau 1916. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
171. **Konrich**, Typhusschutzimpfung in der französischen Armee. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1915. Nr. 11/12.
172. **Kraus**, Bemerkungen über Schutzimpfungen und eine Bakteriotherapie des Typhus abdominalis. Wiener klin. Wochenschr. 1914.
172a. **Derselbe**, Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 42. S. 19.
173. **Kretz**, Pathogenese des Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
174. **Kretz**, Über Pathogenese des Abdominaltyphus. Virulenzerhaltung der Kultur von Typhusbazillen. Über Befunde an Typhusleichen nach der Typhusschutzimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 12.
175. **Kühl**, Über Typhus und Schutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 31.
176. **Kuhn**, Weitere Beobachtungen über die Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe für Süd-West-Afrika. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1907.
177. **Kutscher**, Die Bildung von Nebenagglutininen. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
178. **Kutschera, v.**, Zur Technik der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 25.
179. **Lamb**, Experiences with prophylactic typhoid vaccination (its effect on menstruation). Arch. of internal Med. Bd. 12. 1913.
180. **Landouzy**, Des raisons d'employer la vaccination antityphique. La Presse méd. 1911. Nr. 11.
181. **Laqueur**, Über die Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfungen. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 38.



182. Larvier, Prophylaxe de la fièvre typhoide par le vaccin de Wright. Presse médicale 1904.
183. Leishman, Some points concerning typhoid vaccine. Practit. Bd. 85. 1910.
184. Derselbe, Antityphoid inoculation. Glasgow med. Journ. 1912 June.
185. Derselbe, Statistical table of the recent results of antityphoid inoculation. Journ. rog. army med. corp. Bd. 12. 1909.
186. Leishman, Harrison, Smalman u. Tuloch. An investigation upon Blood chages following Antityphoidinoculation. Journ. of Hyg. 1905. Bd. 5.
187. Lentz, Über den Fornetschen Typhusimpfstoff. Veröffentl. a. d. Gebiete der Medizinalverwaltung. Bd. 4. 1915.
188. Leschke, Erfahrungen über die Behandlung der Kriegsseuchen. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 24.
189. Levy, Über Gewinnung von Immunisierungsmitteln etc. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
190. Levy, Blumenthal und Marxer, Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper. Zentralbl. f. Bakt. 1906. I. Abt. Bd. 42.
191. Levy u. Blumenthal, Über die bakterizide Wirkung des Zuckers; Immunisierung vermittelst trockener, durch Galaktose abgetöteter Typhusbazillen. Med. Klinik 1906.
191a. Levy und Bruck, Vergl. experimentelle Untersuchungen zwischen 3 Typhusvakzine, die sowohl Bakterienleiber wie auch lösliche Stoffwechselprodukte enthalten. Arbeit. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 44.
192. Levy u. Fornet, Über Filtrataggressine. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
193. Lichtenstein, Neue Ergebnisse der Typhusforschung. Med. Klinik 1916. Nr. 24.
194. Liebermann u. Açél, Über antigene Wirkung sensibilisierter Blutzellen und Typhusbakterien. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.
195. Dieselben, Simultanimpfungen gegen Typhus und Cholera. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 42.
196. Liffran, La vaccination contre la fièvre typhoide. Arch. de méd. et pharm. 1912.
197. Lipp, Blutbild bei Typhus- und Choleraschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 16.
198. Löffler, Über ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
199. Löwy, Einige reaktive Störungen bei Typhusschutzgeimpften. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
200. Löwy, O., Bakterienimpfstoffherstellung. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 39.
201. Derselbe, Zur Symptomatologie der Typhusschutzimpfung. Med. Klinik 1915.
202. Derselbe, Immunkörperbildung verschiedenart. Typhusimpfstoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 43.
203. Louis u. Combe, La vaccination antityphique. Le monde méd. 1912.
204. Louis u. Combe, Indications et technique de la vaccination antityphique par le vaccin bazillaire polyvalent de H. Vincent. Rev. d. hyg. et de pol. sanit. Bd. 34. 1912.
204a. Luksch u. Hever, Über die Dauer der Anwesenheit von Schutzkörpern. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 18.
205. Lumière u. Chevrotier, Sur la toxicité des vaccins antityphiques. Compt. rend. Acad. d. scienc. Bd. 156. 1913.
206. Dieselben, Typhusschutzimpfung von Magendarmkanal. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 737.



207. Luzzati, Sulla vaccinazione antitifica praticata nel personale della base navale di Tobruk. Ann. di Med. nav. 1914.
208. Lyle Cummins, Über Typhusschutzimpfung. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 55. 1913.
209. Lyster, A statement of a recent instance of protection of typhoid bay inoculation. Milit. Surgeon. Bd. 28. 1911.
210. Lyster, Impfung gegen Typhus abdominalis bei den amerikanischen Truppen. Americ. Med. Assoc. 1915.
211. Macfadyen u. Rowland, Upon the intracellular constituents of the typhoid bacillus. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 30 und 36.
212. Mahn, Über einen bemerkenswerten Fall von Unterleibstyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 47.
213. Marcovici, Verlauf der Leukopenie und Ergebnisse der differentiellen Zählung bei Typhus abdominalis. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 37.
214. Mardsen, Inoculation with typhoid vaccine as a preventive of typhoid fever. Brit. med. Journ. 1900. Bd. 1.
215. Marx, Über Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915.
216. Derselbe, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibl. v. Coler & Schjerning, Berlin. 1914.
217. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95. 1909.
218. Matko, Krankheitsbilder nach Typhusschutzimpfung. Typhotoxikose. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 34.
219. Maverick, Typhoid vaccination aud the Widalreaktion. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 58. 1912.
220. Mayer, Über die Schüttelextrakte aus lebenden Bakterien nach Brieger und Mayer. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie. Bd. 6. 1909.
221. Derselbe, Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis bei den prophylaktisch Geimpften. Med. Klinik Nr. 1. 1916.
222. Melville, Report on 295 Cases of enteric fever, general hospital. „Fin Fown Ladysmith". Brit. med. Journ. 1901.
223. Menzer, Erfahrungen im Seuchenlazarett. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 1.
224. Mertz, Über Vakzinetherapie des Typhus abdominalis, insbesondere den Fornetschen Impfstoff und 14 damit behandelte Fälle im Bürgerhospital in Saarbrücken. Zeitschr. f. experim. Path. und Ther. Bd. 17.
225. Méry, La vaccination antityphoidique, vaccination préventive et vaccinothérapie. Paris 1915.
226. Metschnikoff u. Besredka, Des vaccinations antityphiques. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 25.
227. Dieselben, Des vaccinations antityphiques III. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 27.
228. Dieselben, Sur la vaccination contre la fièvre typhoide. Compt. rend. Acad. scienc. Bd. 155. 1912.
229. Meyer, Fieberloser Typhus. Münch. med. Wochenschr. 1915.
230. Miloslavich, Typhusschutzimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 13.
231. Möllers, B., Die Kriegsseuchen im Weltkrieg. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8.
232. Moro, Deutsche med. Wochenschr. 1914.
233. Derselbe, Anaphylaktische Reaktion nach Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 27.
234. Mülhens, Zur Typhusdiagnose im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1915.
235. Müller, Über die Reaktionen nach der Typhusschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 11.
236. Nègre, Recherches comparatives sur la disparition des réactions humorales des lapins immunisés avec des bacilles typhiques vivant sensibilisés, tués par la chaleur et tués par l'éther. Compt. rend. Soc. de biol. Bd. 75. 1913.



237. Neisser und Shiga, Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 4.
238. Nelson u. Hall, A rapid method of inoculation against typhoid fever. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 57. 1911.
239. Netter, Les inoculations préventives contre la fièvre typhoide. Bull. d. anal. d. l'inst. Pasteur. Bd. 4.
240. Naumann, Die spezifische Typhusbehandlung. Zeitschr. f. diät. und phys. Ther. Bd. 7. 1903.
241. Neumayer, Die Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Sitzungsber. d. ärztl. Vereins München. 1914.
242. Nichols, An Analysis of antityphoid vaccines and a consideration of their relative practical value at the present time. War Departm. Bull. Nr. 2. 1913.
243. Nichols, Observations on experimental typhoid infection of the gall bladder in the rabbit. Journ. of experim. Med. Bd. 10. 1914.
244. Nicolle, Conor u. Conseil, De l'inoculation intraveineuse des bacilles typhiques morts à l'homme. Compt. rend. Acad. scienc. Bd. 155. 1912.
245. Dieselben, Les méthodes de vaccination antityphoidique de l'institut Pasteur de Tunis. Presse méd. Nr. 93. 1913.
246. Noak, Typhusimmunität und Typhusschutzimpfung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 82. H. 1/2.
247. Nobel, Kriegsbakteriologische Betrachtungen in ihrer Beziehung zur Bekämpfung der Kriegsseuchen. Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 5.
248. Nobel u. Neuwirth, Über einige Schwierigkeiten bei der Frühdiagnose des Abdominaltyphus bei Schutzgeimpften. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
249. Oberkommando der Schutztruppen, Beobachtungen über die Ergebnisse der Typhusschutzimpfung in der Schutztruppe für Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1905. Bd. 9.
250. d'Ormea, La vaccination antityphoidique. Contribution à l'étude de la valeur pratique de l'immunisation active contre la fièvre typhoide. Bull. de l'office intern. d'hyg. publ. Bd. 5. 1913.
251. Osborne, Hospital arrangements in the South African War. Lancet 1900.
252. Page, Logan, Waller, Mohler, John, Smith, Erwin, How to prevent typhoid fever. U. S. Depart. of Agrikult. farmers Bull. 478, 1911.
253. Palay, Diagnostische Hautreaktion bei Typhusrekonvaleszenten, Typhuskranken und Schutzgeimpften mit „Typhin" nach Gay und Force. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 44. 1915.
254. Paltauf, Über die Schutzimpfung gegen Typhus usw. Münch. med. Wochenschrift 1915.
255. Peiper, Zur Frage der spezifischen Behandlung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 21.
256. Pescarolo u. Quadrone, Aktive Immunisation durch subkutane Injektionen lebender Typhusbazillen bei Eberthscher Infektion. Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 29. 1908.
257. Petruschky, Über die pathogene Wirkung der Typhusbazillen auf Tiere etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12.
258. Pfeiffer, Untersuchungen über Choleragift. Zeitschr f. Hyg. Bd. 11.
259. Derselbe, Über die Beziehungen der sog. Endotoxine zu den Toxinen. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Ref. Bd. 42.
260. Pfeiffer u. Bessau, Über die angebliche Trennung der toxischen und der immunisierenden Bestandteile der Typhusbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1912.
262. Dieselben, Über die aktive Schutzimpfung. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I. Ref. Bd. 55. 1913.
263. Dieselben, Über die Grundlagen einer Serumtherapie des Typhus abdominalis Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 35.



264. Pfeiffer u. Isaeff, Über die Spezifität der Choleraimmunisierung. Zeitschrift f. Hyg. 17.
265. Pfeiffer u. Kolle, Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21.
266. Dieselben, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 735.
267. Pfeiffer u. Marx, Über Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
268. Pfeiffer u. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11.
268a. Pollitzer, Typhus und Typhoide im Felde. Ref. Deutsche med. Wochenschrift 1916. Nr. 11.
269. Porcelli-Titone, Typhusmischvakzine nach Castellani. Riform. med. Nr. 15. 1915.
270. Reichmann, Über die zytologischen Veränderungen des Blutes bei Typhusgeimpften, nebst einigen Bemerkungen zur Typhusimpfkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 20.
271. Derselbe, Beobachtungen an Typhuskranken und Typhusgeimpften. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 241.
272. Reiss, Der Wert der Agglutinationsprobe bei Typhusgeimpften. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 38.
273. Rembold, v., Über den Keimgehalt von Cholera- und Typhusimpfstoffen. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
274. Rhein, Zur Typhusdiagnose im Felde. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
275. Rho, Le vaccinazione antitifiche nella R. Marina. Ann. med. Nav. 1913.
276. Richardson u. Spooner, Antityphoid inoculation in Massachusets. Boston med. and. surg. Journ. 1911. Nr. 1.
277. Riebold, Über die Gruber-Widalsche Reaktion bei Typhusgeimpften und ihren diagnostischen Wert. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 17.
278. Rodet, Observations sur les variations des éléments figurés du sang chez les chevaux fournisseurs de sérum antityphique. Compt. rend. Soc. biol. Bd. 74. 1913.
279. Römer, Klinische Erscheinungen nach der Typhusschutzimpfung. Beitr. zur Kl. d. Infekt. Bd. 4.
280. Rosenbaum, Eigenartiger Temperaturverlauf bei leichten Infektionen mit Erregern aus der Typhusgruppe. Deutsch. Arch f. klin. Med. 118. H. 4 u. 5.
281. Russel, Antityphoid vaccination, the immediate results of the administration of 3600 doses. Bull. of the Johns Hop. Hosp. 1910.
282. Derselbe, The prevention and treatment of typhoid fever with antityphoid vaccine. Boston med. and. surg. Journ. 1911. Nr. 1.
283. Derselbe, Results of antityphoid vaccination in the army in 1911. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 58.
284. Derselbe, The use of bacterial vaccines; 15. intern. Kongr. f. Hyg. und Dem. Washingt. 1912.
285. Derselbe, Antityphoid vaccination in children. Journ. of Americ. med. Assoc. Bd. 60. 1913.
286. Derselbe, Some results and fields of use fulness of antityphoid vaccination. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 59. 1913.
287. Derselbe, Prevention of typhoid fever. New York med. Journ. 1913. Nr. 7.
288. Derselbe, The prevention of typhoid fever by bacterial vaccine. War Departm. Bull. Nr. 2. 1913.
289. Derselbe, On the relative virulence of sensitized and non-sensitized typhoid bacilli. Journ. of infect. Diseas. 1915. Bd. 15.

290. Sachs, Über Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1914.
291. Saito, Bericht über die Ergebnisse der Untersuchung von Typhuskranken, welche innerhalb eines Jahres nach der Typhusschutzimpfung erkrankten. Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. ref. Bd. 51. 1912.
292. Salomon, Besitzt die Widalsche Reaktion einen Wert bei Typhusgeimpften? Presse méd. Nr. 12. 1916.
293. Salomon u. Weber, Ergebnisse der Schutzimpfungen an der Impfstelle des Zentralkomitees der Preuss. Landesvereine vom Roten Kreuz in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 49.
294. Salvaty Navarro, Estudio de la fièbre tifoidea en Valencia. Rev. valenc. de cienc. méd. Bd. 15. 1913.
295. Sanazelli, Etudes sur la fièvre typhoide expérimentales. Ann. de l'inst. Pasteur 1894. VIII.
296. Sappington, Studies in typhoid vaccins and opsonins. Journ. of med. Research. Bd. 22. 1910.
297. Sawyer, Wirksamkeit der verschiedenen Typhusimpfungen. Journ. of Amer. med. Assoc. 1915.
298. Schlesinger, Beobachtungen über den Typhus auf zwei Kriegsschauplätzen. Strassbg. med. Zeitg. 1916.
299. Derselbe, Die Begleiterscheinungen der Typhusschutzimpfung auf Grund von 1340 Impfungen. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
300. Schmitz, Über einzeitige Immunisierung mit Typhus- und Choleraimpfstoff (Mischimpfstoff). Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
301. Schneider, F., Über Leukopenie und Aneosinophilie nach Typhusschutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 141.
302. Scholz, Bemerkungen zur Symptomatologie und Therapie des Unterleibstyphus. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 49.
303. Schottstaedt, Immunität nach Typhusimpfung. Journ. of Americ. med. Assoc. 1915. Nr. 13.
304. Derselbe, Eine Studie über die dem Gebrauche von Typhusvakzinen und Serobakterien folgende Immunität. Journ. of the Amer. Assoc. Nr. 20.
305. Schrumpf, Die Resultate der Typhusschutzimpfung in der französischen Armee. Brit. med. Journ. 1916. Nr. 1.
306. Schultze, Zur Symptomatologie, Diagnostik und Behandlung des Typhus abdominalis nebst Bemerkungen über die Typhusschutzimpfungen. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 24.
306a. Schutzimpfung in Rumänien. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
307. Schwarz, Über die Typhusschutzimpfung der Kaiserlichen Schutztruppe für Deutsch-Südwestafrika. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 20.
308. Sclavo, Di un primo esperimento publico die vaccinazione antitifica eseguita in Italia. Rivista critica di Clinica medica. 1905. Nr. 40.
309. Scriba, Über den Einfluss der Typhusschutzimpfung auf den Nachweis der Typhusbazillen im kreisenden Blut. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
310. Seiffert, Aktive Immunisierung und negative Phase. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 71. 1912.
311. Derselbe, Beziehungen zwischen natürlicher Immunität und spezifischen Serumstoffen. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 7.
312. Derselbe, Kombinierte Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 47.
313. Derselbe, Die Mitagglutination der Gärtnerbazillen, ein Hilfsmittel zur Typhusdiagnose. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 51.
314. Seiffert u. Niedieck, Schutzimpfung gegen Ruhr. Münch. med. Wochenschrift 1916. Nr. 9.



315. **Semple u. Matson**, On the preparation and keeping properties of antityphoid vaccines. Lancet 1909. Bd. 2.
316. **Sénez u. Ranque**, Vaccination antityphique par le vaccin iodé. Résultats fournis par 4000 injections chez l'homme. Compt. rend soc. de biol. Bd. 75. 1913.
317. **Shiga**, Über aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbazillus. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
318. **Sinnhuber**, Die Bekämpfung der Kriegsseuchen durch Schutzimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
319. **Sirotinin, W.**, Die Übertragung von Typhusbazillen auf Versuchstiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1.
320. **Smith, Henderson**, The effects of dosage typhoid vaccination of rabbits. Journ. of Hyg. Bd. 12. 1912.
321. **Smith, Six**, Month with a military hospital in South- Africa. Lancet 1901. I.
322. **Smith**, Antityphoid or antienteric inoculation. Journ. of trop. med. Bd. 7. 1904.
323. **Soltmann**, Die Prüfung der zur Schutzimpfung gegen Cholera hergestellten Impfstoffe. Zeitschr. f. Hyg. und Infekt. Bd. 80.
324. **Spooner**, Antityphoid inoculation. Three years experience with is use training schools for nurses in Massachusetts. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 59. 1912.
325. **Steudel**, Über die Entstehung und Verbreitung des Typhus in Südwestafrika, sowie über die bisher erzielten Erfolge der Schutzimpfung. Verl. d. deutsch. Kolonialkongr. 1905.
326. **Stevenson**, The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation, Dublin journ. of med. scienc. Bd. 12. 1912.
327. **Stieve**, Beobachtungen bei der Typhusschutzimpfung mit dem Russelschen Impfstoff. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 7.
328. **Derselbe**, Die Leukocyten bei der Typhusschutzimpfung. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 117. H. 4/5.
329. **Stursberg u. Klose**, Ther. d. Gegenwart 1915.
330. **Dieselben**, Zur Frage der Bewertung der franz. Typhusschutzimpfung und die diagnostische Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion bei Typhusgeimpften. Münch. med. Wochenschr. 1915.
331. **Thiroloix u. Garsaux**, Ingestion typhique prévaccinale. Soc. méd. des hôpitaux de Paris Bd. 35. 1913.
332. **Thiroloix u. Bardon**, Vaccin typhique intraveineux. Soc. méd. des hôp. de Paris. Bd. 536. 1913.
333. **Thomson, O.**, Prophylaktische Typhusvakzination. Hospitalstid 1915. Nr. 9.
334. **Tiberti**, Ricerche sperimentali interno alla vaccinazione antitifica. Lo Sperim. Bd. 67. 1914.
335. **Toeniessen**, Längerdauernde Krankheitserscheinungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
336. **Derselbe**, Infektionen im Anschluß an Typhusimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1915.
337. **Torney u. Kean**, La vaccination antityphique dans armée aux états-unis. Bull. de l'off. intern. d. hyg. publ. 5. 4. 1912.
338. **Triglia u. Mazzuoli**, Prove di vaccinazione antitifica nell' uomo. Clin. med. Ital. 1905.
339. Über die Verwendung von Heil- und Schutzseris im Heere. Veröffentl. a. d. Geb. des Preuss. Militärsanitätswesens 1908. H. 37.

340. Vaccination antityphique. Extraits du rapport de la commission nommée par l'académie de médecine de Paris. Off. internat. d. hyg. publ. Bull. Bd. III. 1911.
341. Vaternahm, Ein Fall von Impetigo contagiosum nach Impfung. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 23.
342. Veiel, Zur Wertung der Schutzimpfung gegen Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 17.
343. Vidal, Der Wert der Typhusimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 10.
344. Widal u. Courmont, Typhusrevakzination und Paratyphusvakzination. Presse méd. 1916.
345. Vincent, Sur la vaccination antityphique. Vaccin par autolysat. et vaccin bacillaire. Principes fondamentaux de leur préparation. Compt. rend. Soc. de biol. Bd. 71.
346. Derselbe, Les bases expérimentales de la vaccination antityphique. Compt. rend. Acad. des sciences. Bd. 150. 1910.
347. Derselbe, Sur l'immunisations active de l'homme contre la fièvre typhoide. Nouveau vaccin antityphique. Compt. rend. Acad. sienc. Bd. 150. 1910.
348. Derselbe, Sur l'action du vaccin antityphoidique polyvalent, chez les personnes en état d'infection latente par les bacilles d'Eberth. Compt. rend. Acad. des sciences. Bd. 155. 1912.
349. Derselbe, Action du vaccin antityphoidique polyvalent chez les sujets en incubation de fièvre typhoide ou infectés. au cours de l'immunition. Compt. rend. Acad. des scienc. Bd. 156. 1913.
350. Derselbe, Un nouveau cas de contagion éberthienne de laboratoire, prévenu par la vaccination antityphoidique (vaccin polyvalent). Compt. rend. Soc. de biol. Bd. 76. 1914.
351. Derselbe, Sur la vaccination antityphique. Journ. of state med. Bd. 20. 1912.
352. Derselbe, Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoide. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences Bd. 155. 1912.
353. Derselbe, La vaccination antityphique par le vaccin polyvalent. Sem. méd. Bd. 32. 1912.
354. Derselbe, Influence de la température de stérilisation sur la validité des vaccins antityphiques „chauffés". Compt. rend. Soc. de biol. Bd. 74. 1913.
355. Derselbe, Wirkung der polyvalenten Typhusschutzlymphe im Inkubationsstadium des Typhus oder bei während der Immunisation Infizierten. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1182.
356. Derselbe, Resultate der Typhusschutzimpfung durch die polyvalente Lymphe bei den Epidemien von Paimpol und Puy l'Evêque. Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1973.
357. Derselbe, Die Typhusschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 685.
358. Derselbe, Fall von Typhuslaboratoriuminfektion. Prävention, mit Schutzimpfung behandelt. Münch. med. Wochenschr. 1914. S. 853.
359. Wagner, Typhus. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 2, 3.
360. Wassermann, M., Beiträge zur Typhusschutzimpfung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 70.
361. Derselbe, Zur aktiven Immunisierung des Menschen. Festschr. z. 60. Geburtstag von R. Koch. Jena 1904.
362. Wassermann u. Sommerfeld, Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Typhus- und Choleraschutzimpfung. Med. Klinik 1915 Nr. 48.
363. Weichardt, Typhusbekämpfung. Münch. med. Wochenschr. 1914.
364. Derselbe, Über Typhusimmunisierung. Münch. med. Wochenschr. 1915.



365. **Weston**, The immunization against typhoid of eight hundret and ninety-eight patients. Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 59. 1912.

366. **Wilson**, Antityphoid-Vaccine. Brit. med. Journ. 1900. I.

367. **Wolff-Eisner**, Warum die Gruber-Widalsche Probe zurzeit für die Typhusdiagnose unverwendbar ist. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 7.

368. **Wollstein, M.**, The duration of immune bodies in the bloed after antityphoid inoculation. Journ. of exp. med. Bd. 16. 1912.

369. **Wright**, Kurze Abhandlung über Antityphusinokulation. (Mit weiteren Angaben früherer eigener Arbeiten.) G. Fischer, Jena 1906.

370. **Derselbe**, On the association of serons haemorrhages with conditions of defective blood-coagulability Lancet 1896.

371. **Yosinoga u. Fujikama**, Über die Schutzimpfung gegen Typhus. Zentralblatt f. Bakt. Ref. Bd. 54. 1912.

372. **Zajieck, O.**, Die Schutzimpfung gegen Typhus und die mit ihr in der amerikanischen Armee erzielten Erfolge. Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 9.

373. **Ziersch**, Beobachtungen bei Typhusschutzgeimpften. Münch. med. Wochenschrift Nr. 39. 1915.

374. **Zinsser u. Kathe**, Der abortive Typhus der Schutzgeimpften und seine Diagnose. Med. Klinik Nr. 22. 1916.



Verlag von Curt Kabitzsch, kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Die Immunitätswissenschaft.

Eine kurz gefasste Übersicht über die

biologische Therapie und Diagnostik
für Ärzte und Studierende.

Von **Professor Dr. Hans Much,** Oberarzt am Eppendorfer Krankenhaus.

2. völlig umgearbeitete Auflage. 1914.

Mit 6 Tafeln und 7 Abbildungen im Text.

Preis broschiert M. 8.—, gebunden M. 9.—.

Wer sich mit der Immunitätswissenschaft rasch und eingehend vertraut machen will, der kann kein besseres Buch als das vorliegende erwerben. *Bayer. ärztl. Korr.-Blatt.*

Klare Form, Bündigkeit, Genauigkeit und eine gesunde Kritik sind die Vorzüge des Buches, nach dessen Lektüre man zu dem Ergebnis kommt: **Ich habe daraus gelernt und mich dabei gefreut.** *Korr.-Bl. d. Ärzte Reichenbergs.*

Ein geradezu klassisches Werk. *Hess. ärztl. Korr.-Blatt.*

Bakteriologisches Taschenbuch.

enthaltend

die wichtigsten technischen Vorschriften zur bakteriologischen Laboratoriumsarbeit

von Geh. Ober-Medizinalrat Prof. **Dr. Rudolf Abel,** Jena.

Neunzehnte Auflage 1916. — Gebunden und durchschossen Mk. 2.50.

Das Abel'sche Bakteriol. Taschenbuch ist so bekannt, dass es einer Empfehlung nicht mehr bedarf.

Über einfache Hilfsmittel zur Ausführung bakteriol. Untersuchungen.

Von Geh. Obermed.-Rat Prof. **Dr. Rudolf Abel** und Prof. **Dr. M. Ficker.** *Zweite vermehrte und verbesserte Auflage.* Taschenformat karton. und durchschossen Mk. 1.20.

Diese **wertvolle Ergänzung** des Abelschen bakteriol. Taschenbuchs gibt **praktische Winke, wie auch mit den einfachsten Mitteln** im Laboratorium **gearbeitet werden kann und zwar auch in so kleinen Verhältnissen, wie sie dem prakt. Arzte zugänglich sind.** *„Centralblatt für innere Medizin."*

Schema

zur graphischen Darstellung des Lungenbefundes.

Ausgabe A mit Erläuterungen und Probeschema
Ausgabe B nur Blanko-Schemas
je 40 Blatt in Kuvert — **Preis je Mk. 2.—**

Von der Vereinigung der Lungenheilanstaltsärzte herausgegeben, um die langen klinischen Befunde durch eine kurze Zeichensprache zu ersetzen. Für Krankenhäuser und Sanatorien besonders wichtig. Bei Abnahme grösserer Partien Preisermässigung. Die Formulare können auch unzerschnitten in Bogenform (3 Blankoformulare, Probeschema mit Erläuterungen) geliefert werden. Letzterenfalls auch rückseits mit Fieberkurven bedruckt, wie sie in den Hamburger Krankenhäusern im Gebrauch sind. **Einzelpreis pro Bg. 25 Pfg., bei Abnahme von mindestens 100 Bogen à 20 Pfg., grössere Partien noch billiger.**

Die Fieberkurven sind auch ohne Lungenschema erhältlich. — Preis 15 Pfg., bei grösseren Bezügen billiger.

Die Erkennung und Verhütung des Fleckfiebers und Rückfallfiebers

von Generaloberarzt Prof. Dr. **L. Brauer,**
beratender innerer Kliniker bei der Armeeabteilung Gallwitz,

nebst Vorschriften zur Bekämpfung der Läuseplage bei der Truppe

von K. u. K. Regimentsarzt Dr. **Julius Moldovan,**
Präses der Salubritätskommission der 6. österr.-ungar. Armee.

2. wesentlich vermehrte Auflage.

Mit 4 farbigen, 2 schwarzen und 1 Kurventafel sowie 12 Abbildungen im Text.

Preis brosch. Mk. 1.50.



Schluss des V. Bandes.
Titel und Inhaltsverzeichnis zu Band V liegt diesem Hefte bei.
Ausgegeben am 25. März 1917.

V. Band, Heft 3. **Einzelpreis Mk. 3.—.**

KLINISCHE BEITRÄGE

Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung

(mit Ausschluss der Tuberkulose).

Herausgegeben von

Professor Dr. L. Brauer

ärztlichem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Redaktion:

Für die Originale:

Professor Dr. H. Schottmüller (Klinischer und bakteriologischer Teil)

Professor Dr. H. Much (Immunitätswissenschaftlicher Teil)

beide am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.

Für die Ergebnisse:

Professor Dr. H. Lüdke

in Würzburg.

■■■■

V. Band, Heft 3.

■■■■

WÜRZBURG
Curt Kabitzsch Verlag.
1917

Erscheinen **zwanglos** in Heften; etwa 30 Bogen (Originale und Ergebnisse zusammen) unter Berücksichtigung einer entsprechenden Anzahl Tafeln bilden einen Band. Der Preis für den Band beträgt Mk. 20.—, Einzelhefte sind nur zu erhöhten Preisen käuflich. Manuskripte werden an das zuständige Redaktionsmitglied erbeten. Illustrationsmaterial wird in reproduktionsfähiger Ausführung gewünscht. Bei besonders umfangreichen Arbeiten behält sich der Verlag entsprechende Vereinbarung vor. Die Herren Autoren erhalten auf Wunsch bis zu 30 Sonderdrucke unberechnet geliefert. Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung, Verbreitung und Übersetzung der [illegible] gelangenden Originalbeiträge [illegible] gesetzlichen Schutzfrist vor.

Inhalt des vorliegenden 3. Heftes vom V. Band:

I. Originale:

(Aus dem Kriegsgefangenenlazarett S. und dem Seuchenlazarett L.)

Über Fleckfieber.

II. Teil.

Über Behandlung mit Nukleohexyl.

Von

Dr. Fritz Levy,

z. Z. Vorstand der Bakteriologischen Untersuchungsstelle am Reservelazarett Bromberg.

Mit 25 Kurven im Text.

Im ersten Teil dieser Arbeit wies ich auf Seite 27 darauf hin, dass erfolgversprechende Ansätze für eine neue Behandlung des Fleckfiebers vorhanden seien. Die Versuche, über die in den folgenden Seiten berichtet wird, sind in den Monaten Februar bis August 1915 ausgeführt worden. Aus dienstlichen Gründen können sie erst heute allgemein bekannt gegeben werden.

Herr Geheimrat Professor Dr. A. v. Wassermann übergab mir durch Vermittelung des Herrn Stabsarzt Dr. Cunow im Monat Februar 1915 ein Präparat „Nukleohexyl" zur Erprobung.

Es galt mehrere Fragen zu lösen:

1. Hat das Nukleohexyl irgendwelchen Einfluss auf das Fleckfieber, wie theoretisch angenommen wird?
2. In welcher Form ist es anzuwenden?
3. Welche Verbindung ist die wirksamste?
4. Wie ist es zu dosieren?
5. Ist das Präparat unschädlich für den Körper?

Wie weit die Lösung dieser Fragen gediehen ist, werden die folgenden Seiten ergeben. Mehr als 100 Fälle habe ich so behandelt und dabei eine ganz bestimmte Veränderung des Krankheitsbildes als





regelmässig festgelegt, welche alle Nachuntersucher, die auf Grund meiner Versuche mit der von mir gefundenen Dosierung arbeiteten, bestätigt haben, so die Herren Munk[1]) und Zülzer[2]).

Herrn Geheimrat v. Wassermann, der mir die Erprobung des Präparates überliess, bin ich hierfür zu grossem Danke verpflichtet. Die Medizinalabteilung des Königl. Preussischen Kriegsministeriums hat durch geeignete Kommandos, freigiebige Gewährung von Instrumenten und Personal die Untersuchungen in ausserordentlicher Weise unterstützt und gefördert. Herrn Generalarzt Schultzen und Herrn Oberstabsarzt Hetsch erlaube ich mir dafür meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

I. Das Nukleohexyl und seine Zusammensetzung.

Die „Nukleohexyl" genannte Substanz ist eine Verbindung von Nukleinsäure und Hexamethylentetramin. Wie Geheimrat v. Wassermann mir mitteilte, hat er diese Substanz bereits vor längerer Zeit durch den Chemiker Dr. Zeh in der chemotherapeutischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes Ludwig Wilhelm Gans herstellen lassen, um ihre Wirkung gegenüber gewissen tierischen Infektionskrankheiten zu erproben. Die damals erzielten Erfolge waren, wenn auch nicht durchschlagend, so doch so ermutigend, dass er einen therapeutischen Versuch damit bei Fleckfieber für angezeigt hielt. Die Kombination des Nukleohexyls aus Nukleinsäure und Hexamethylentetramin (Urotropin) ist von v. Wassermann nicht etwa gewählt, um eine direkt sterilisierende Wirkung auf die Parasiten des Fleckfiebers zu erzielen, sondern der Gedankengang dabei ist der, dass die Nukleinsäure durch Einwirkung auf den leukopoietischen Apparat auf indirektem Wege eine wenn auch nur vorübergehende Steigerung der allgemeinen bakteriziden Kräfte des Organismus hervorruft. Um diese von der Nukleinsäure bekannte Wirkung nun möglichst rasch in alle Zellkomplexe des Körpers eindringen zu lassen, wurde das Hexamethylentetramin hinzugekuppelt, da von dieser Substanz bekannt ist, dass sie sehr rasch, sogar in die schwerstzugänglichen Körperhöhlen wie die Lumbalflüssigkeit übergeht. Die uns zur Verfügung gestellten Präparate waren auf der chemischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem von Professor Neuberg hergestellt und zwar verwandten wir:

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1916 Nr. 34.
[2]) Sitzungsber. Kongress. f. innere Medizin Warschau 1916.

Basisch-nukleinsaures Hexamethylentetramin,
neutral- „ „
sauer- „ „
Als Kontrollen: Phosphorsaures Hexamethylentetramin und Nukleinsäure.

Diese Präparate wurden einzeln oder kombiniert verabfolgt. Auch verschiedene Verdünnungen mit steriler Kochsalzlösung wurden versucht. Am besten bewährt hat sich 10%iges neutrales Nukleohexyl. Stärkere Verdünnungen, die wir mit dem Wechselmannschen Kugelventilapparat einspritzten, erwiesen sich als unnötig. Wenn in den folgenden Seiten von Nukleohexyl gesprochen wird, ist stets die 10%ige Lösung gemeint.

II. Versuche mit innerlich verabfolgtem Hexamethylentetramin.

Als wir bereits seit mehreren Wochen mit den Versuchen über die Anwendung des nukleinsauren Hexamethylentetramins beschäftigt waren, erschien in der feldärztlichen Beilage Nr. 12 der „Münch. med. Wochenschr." vom 23. März 1915 eine Arbeit von Coglievina über günstige Erfolge mit Verabreichung von Urotropin an Fleckfieberkranke. Wir dachten unter diesen Umständen, dass in dem nukleinsauren Hexamethylentetramin vielleicht die Urotropinkomponente das eigentlich Wirksame sei und versuchten dementsprechend nach der Angabe von Coglievina einige Fälle mit innerlicher Darreichung von Urotropin allein zu behandeln.

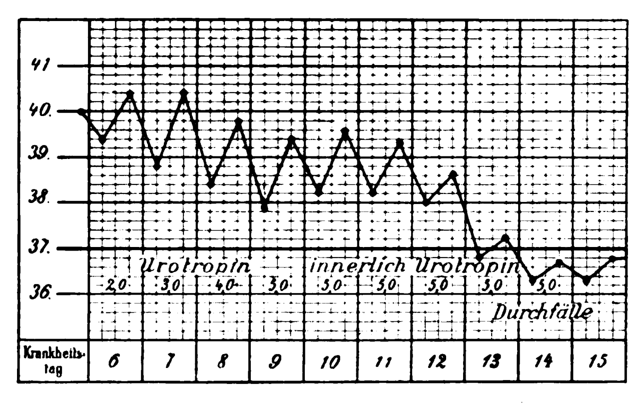


Fig. 1.

Nach dem Vorgange von Crowes Typhusbehandlung schlug Coglievina vor, mit 3 g pro die anzufangen, am zweiten Tage 4 g, vom dritten Tage an 5 g täglich bis zur Entfieberung zu geben.

Er betont ausdrücklich, dass durch die Verabreichung von Urotropin unliebsame Darmstörungen ausgeschaltet worden seien.

Meine Erfahrungen mit der innerlichen Verabfolgung von Urotropin waren recht wenig befriedigend, wie ich bereits in einer

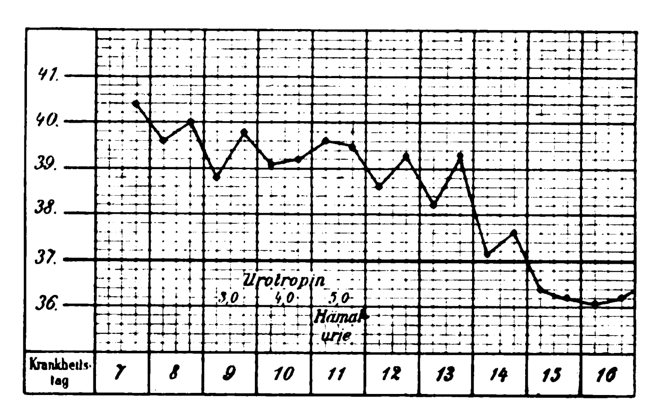


Fig. 2.

vorläufigen Mitteilung in Nr. 16 der Münch. med. Wochenschr. 1915 berichtete. Behandelt wurden so 50 Kranke.

Fig. 1 ist die Kurve des Kranken, der das meiste Urotropin erhielt. Die Remissionszacken sind für Fleckfieber auffällig gross.

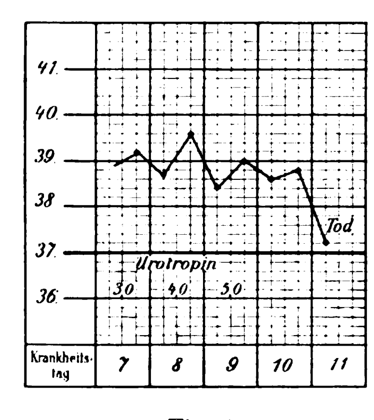


Fig. 4.

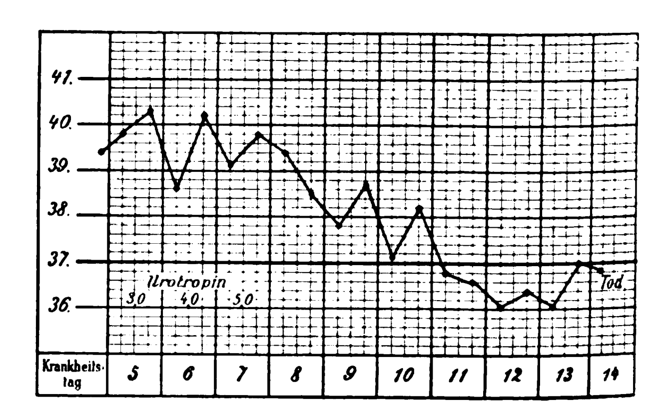


Fig. 3.

Für den Kranken bedeuten die Remissionen sicher eine subjektive Erleichterung. Ob aber diese Remissionen auf Urotropinverabreichung zurückzuführen sind, erscheint mir recht fraglich. Ähnliche in die Länge gezogene lytische Entfieberungen, wenn auch nicht mit ganz so grossen Zacken, sind auch (vergl. Teil I, S. 23, Fig. 21) bei

Fällen beobachtet worden, bei denen keine spezifische Therapie versucht wurde.

Dieser Kranke bekam neben vier anderen heftige Durchfälle. Nun findet man freilich auch bei unbehandelten Fällen Durchfälle, die die kritischen Schweisse ersetzen. Dann sind aber diese Durchfälle nicht tagelang dauernd, und schliesslich treten sie nur bei kritischer Entfieberung auf. Ich bin daher sehr geneigt, das Urotropin für diese Darmstörungen verantwortlich zu machen.

Wesentlich unangenehmer war noch die Erfahrung, dass bei vier von den 50 Fällen eine recht erhebliche Hämaturie auftrat, die nach einigen Tagen verschwand, nachdem die Urotropinverabreichung sofort unterbrochen wurde.

Fig. 2 ist die Kurve eines dieser vier Fälle, die trotz Verabreichung von 12 g Urotropin keine Änderung gegen die übliche Fleckfieberkurve zeigt.

Die Sterblichkeit wurde in keiner Weise beeinflusst. Die Todesfälle, deren Kurven in Fig. 3 u. 4 abgebildet sind, unterscheiden sich nicht irgendwie von unbehandelten Fällen.

Zusammenfassung: Innerlich verabfolgtes Urotropin ist ohne nennenswerten günstigen Einfluss auf das Fleckfieber, aber schafft in den Durchfällen und dem Blutharnen unliebsame Nebenerscheinungen.

III. Versuche mit Nukleohexyl.

1. Subkutane Verabfolgung.

20 Kranken wurde Nukleohexyl unter die Haut des Oberschenkels in Gaben von 5 ccm 10%iger Lösung verabfolgt.

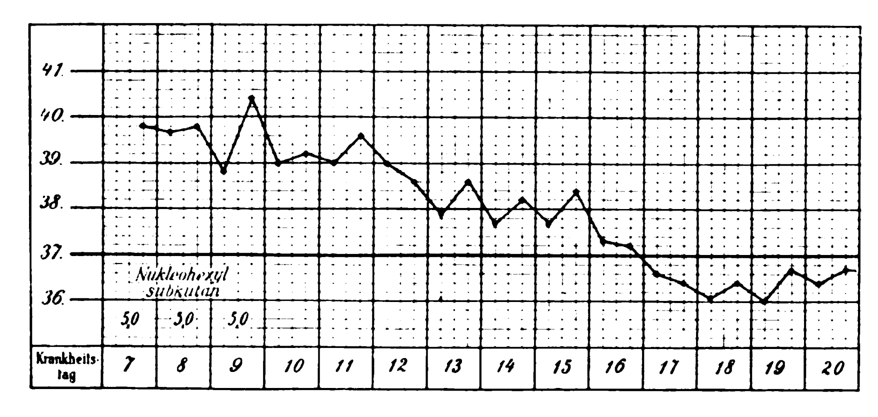


Fig. 5.

Fig. 5 lässt keinen Einfluss auf den Fieberverlauf erkennen. Aber Kurven wie die Fig. 6—8 ermunterten, die Versuche fortzusetzen.

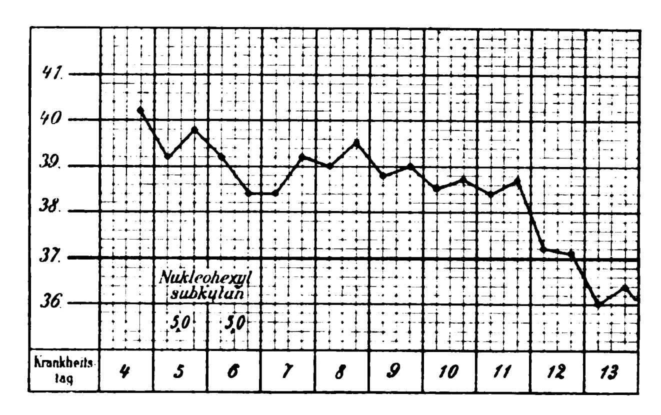


Fig. 6.

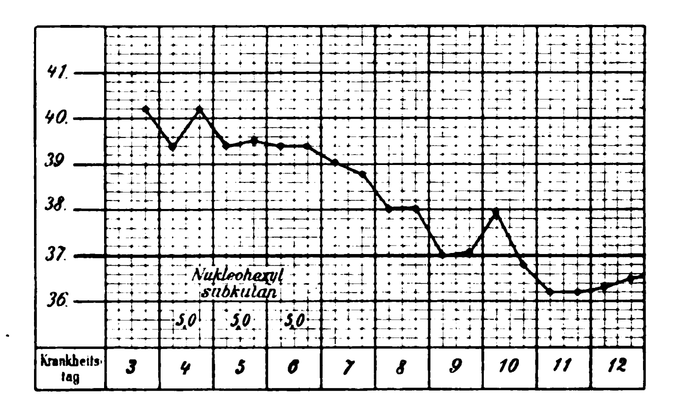


Fig. 7.

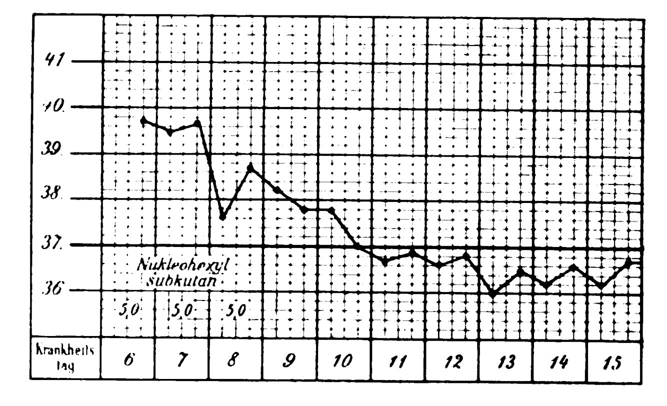


Fig. 8.

Die in Fig. 6 abgebildete Kurve zeigt einen deutlichen, $1^1/_2$ Grad umfassenden Temperaturabfall nach zweimaliger Verabreichung von 5 ccm Nukleohexyl subkutan. Auch in den Kurven 7—9 ist vielleicht ein Einfluss zu erkennen.

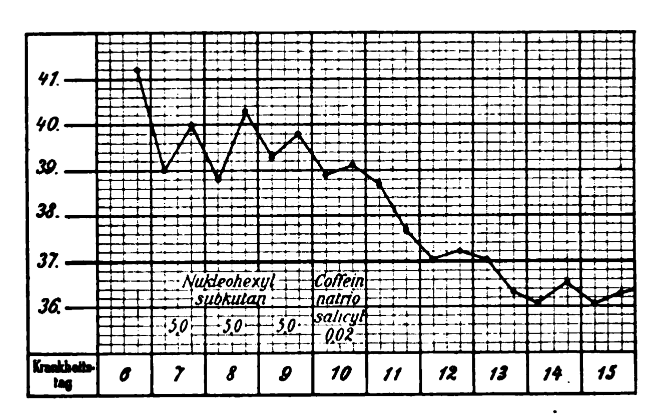


Fig. 9.

Das Gesamtbefinden des Kranken war durch die Einspritzung nicht gehoben, zumal diese recht schmerzhaft war.

Das Mittel erwies sich gleichzeitig als völlig unschädlich, da keine Komplikationen bei dieser Verabreichungsart auftraten.

2. Intravenöse Verabfolgung.

Da ein Einfluss nach Kurven wie 6—9 vorhanden zu sein schien und die subkutanen Injektionen sehr schmerzhaft waren, schlug Herr Geheimrat v. Wassermann vor, Versuche mit intravenöser Verabfolgung zu machen.

Mit einem Schlage änderte sich das Krankheitsbild und die Fieberkurve. Freilich galt es noch vielerlei Schwierigkeiten zu überwinden, bis wir zu der Dosierung gelangten, mit der wir bis auf wenige Versager das Fleckfieber zum ersten Male sichtlich beeinflussen konnten, nachdem alle anderen therapeutischen Versuche (Chinin, Salvarsan, Pyramidon usw.) Schiffbruch erlitten hatten.

Tastend gingen wir bei den Versuchen vor. Im ganzen habe ich von den etwa 200 gespritzten Fällen etwa 50 nach der unten zu besprechenden Weise typisch behandelt.

Wir begannen mit einmaliger intravenöser Verabfolgung von 5 ccm Nukleohexyl. Ungefähr $^1/_2$—1 Stunde nach der Einspritzung setzte ein heftiger Schüttelfrost ein, unter dem die Temperatur rasch bis zur oder gar unter die Norm sank.

Bei J., dessen Fieberkurve in Fig. 10 abgebildet ist, konnte man eine Wirkung der Einspritzung deutlich wahrnehmen. Am Ende des Schüttelfrostes fühlte er sich freier, als vor der Einspritzung. Aber in wenigen Stunden stieg das Fieber wieder zur

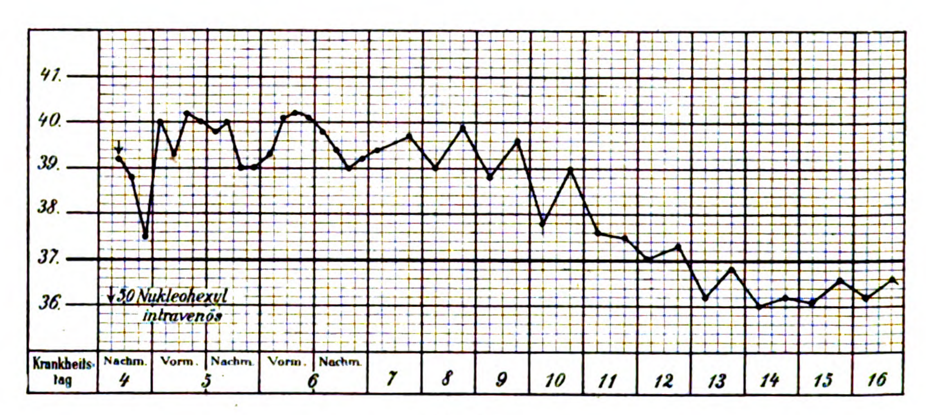


Fig. 10.

alten Höhe. Eine dauernde Beeinflussung des Krankheitsbildes fand nicht statt. Der weitere Fieberverlauf zeigt eine typische Fleckfieberkurve mit langsamer lytischer Entfieberung, wie sie hin und wieder auch bei Fällen, denen keine spezifische Behandlung zuteil wurde, zu sehen war.

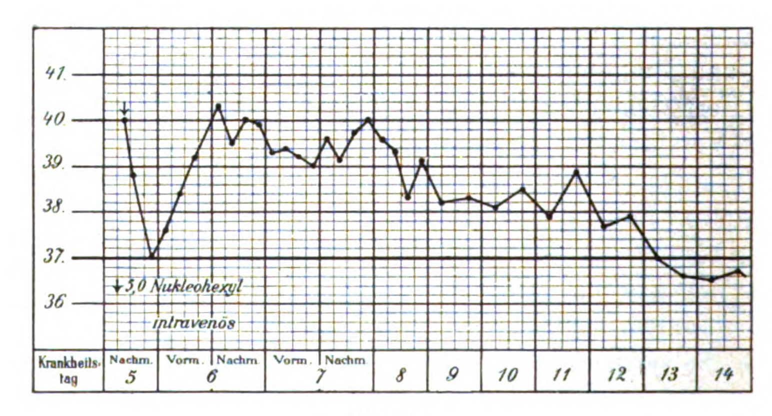


Fig. 11.

Ähnlich, aber mit noch stärkerer Reaktion auf die Einspritzung ist die Kurve von D. (Fig. 11.)

Ein wesentlich anderes Bild bereits bot G., dessen Fieberkurve ich in Fig. 12 wiedergebe.

Am vierten Tage seiner Erkrankung ins Lazarett aufgenommen, erhielt er auf der Höhe der Kontinua eine intravenöse Einspritzung von 5 ccm Nukleohexyl, auf die er mit promptem Fieberabfall bis auf 36,2 reagierte. Die Nacht durch schlief er, aber bereits am nächsten Vormittag stieg das Fieber wieder zur alten Höhe, um

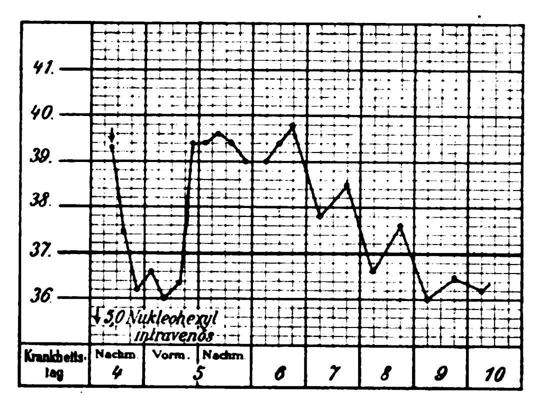


Fig. 12.

$1^1/_2$ Tage oben zu bleiben und dann treppenartig abzufallen. G. war bereits am 10. Tage seiner Erkrankung fieberfrei, während für gewöhnlich bei uns die Entfieberung am 12.—16. Krankheitstage auftrat. Hier liegt also möglicherweise schon ein Einfluss auf die Dauer der Erkrankung vor.

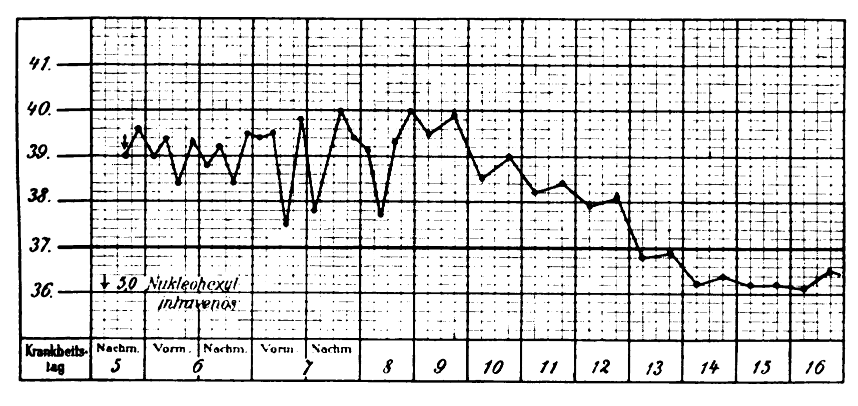


Fig. 13.

Der starke Temperaturabfall nach der Einspritzung macht durchaus den Eindruck des Zeichens eines stattgehabten Ictus immunisatorius, nicht aber der Wirkung eines Antipyretikums. Diese Anschauung wird bestärkt durch Beobachtungen an Kurven, wie sie Fig. 13 zeigt.

Hier trat, da die Dosis zu gering war, der starke Temperatursturz nicht ein, dafür stellte sich am folgenden Tage ein leichtes, sich allmählich steigerndes Temperaturflimmern ein, das am zweiten Tage nach der Einspritzung Ausschläge von über 2⁰ zeigte. Ein lytischer Abfall beendete die Entfieberung.

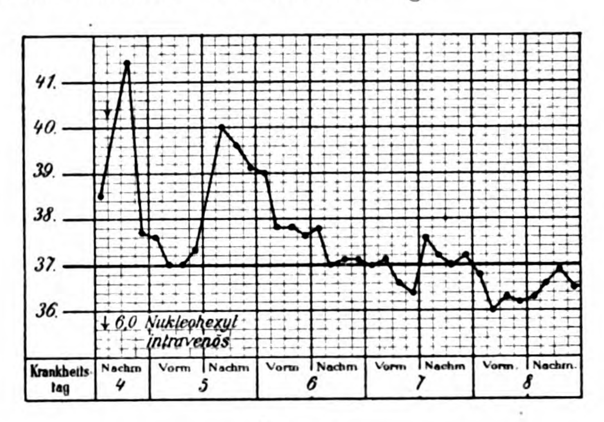


Fig. 14.

Da die bisherigen Erfahrungen lehrten, dass das Nukleohexyl imstande ist, jedenfalls zeitweilig das Fieber herabzusetzen und das Befinden des Kranken zu heben, ohne unliebsame Nebenerscheinungen im Gefolge zu haben, stiegen wir mit der verabfolgten Menge.

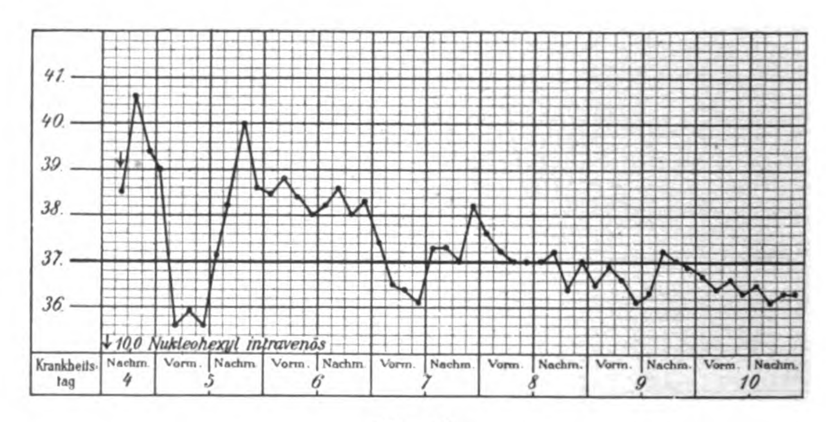


Fig. 15.

Wir gaben einzelnen Kranken zwei Einspritzungen von je 5 ccm, einigen eine Einspritzung von 10 ccm; diese zuerst mit 90 ccm körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Da das Präparat auch bei der doppelten Menge von 10 ccm gut vertragen wurde, liessen wir die Verdünnung mit NaCl-Lösung bald fortfallen.

Unter den Kranken, die mit einer Einspritzung von 10 ccm Nukleohexyl behandelt wurden, gelang es in einigen Fällen, typische Abortivheilungen des Fleckfiebers zu erzielen, wenn nur die Behandlung früh genug einsetzte. Der Einspritzung folgte hier meist ein

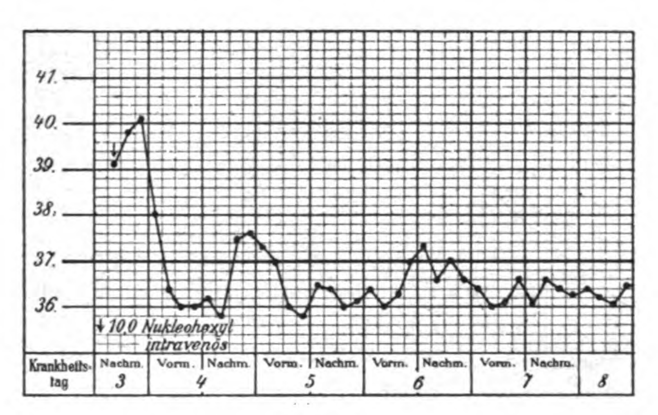


Fig. 16.

sofortiger Temperaturanstieg mit mässiger Pulsbeschleunigung. Nach $^1/_2$—1 Stunde trat heftiger Schüttelfrost auf, der möglicherweise durch Abtötung von Parasiten und Freiwerden von Toxinen bedingt ist. Unter heftigem Schweissausbruch erfolgte eine kritische Entfieberung. Bei G. (Fig. 14), der nur 6 ccm Nukleohexyl erhielt,

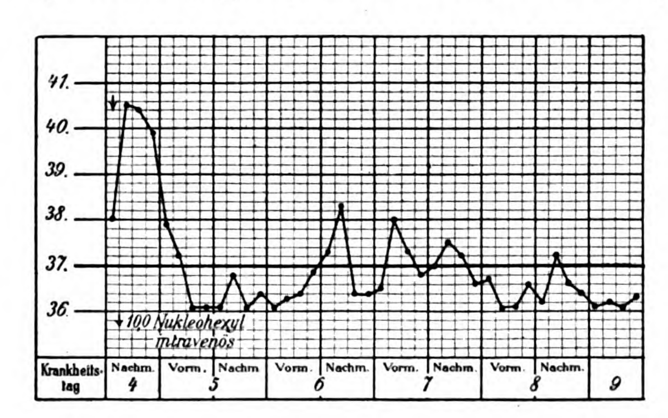


Fig. 17.

erfolgte zwar noch ein Anstieg, aber sofort schloss sich die völlige Entfieberung innerhalb von zwei Tagen an.

Auch bei K. (Fig. 15), der am Nachmittag seines vierten Krankheitstages eine Einspritzung von 10 ccm bekam, stieg die Temperatur am folgenden Tage nach dem typischen Abfall, der dem

Kranken grosse Erleichterung brachte, zur alten Höhe wieder an, um dann treppenförmig abzufallen und am 8. Tage die Norm zu erreichen. Dieser Fall zeigt die äusserst seltene Form der Abortivheilung mit lytischem Abfall.

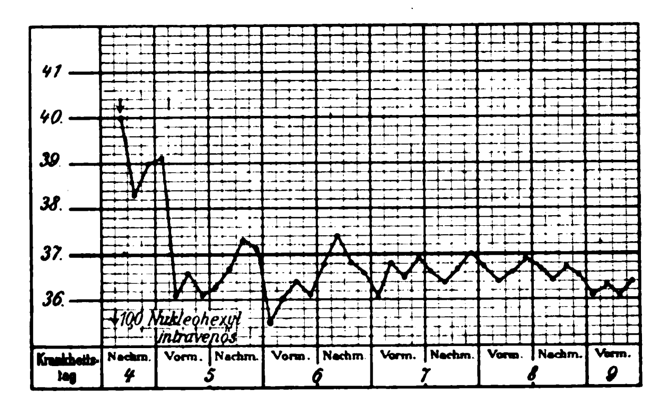


Fig. 18.

Den Typus der beobachteten Abortivheilungen zeigen die Figuren 16—19.

Der Einspritzung folgt zunächst ein mässiger Temperaturanstieg, dann tritt heftiger Schüttelfrost auf und unter starkem

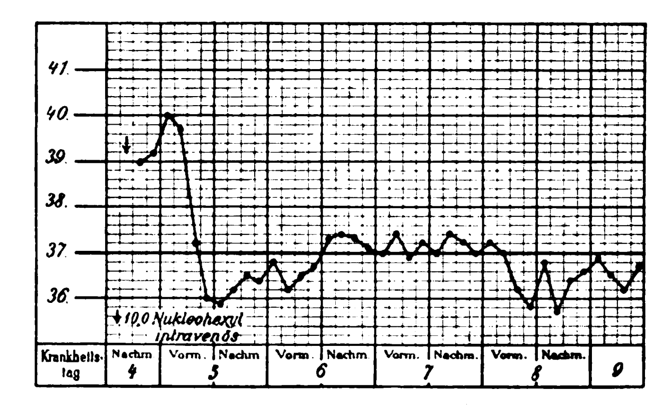


Fig. 19.

Schweissausbruch findet die kritische Entfieberung statt. Der Kranke, der doch sonst bei Fleckfieber oft über eine Woche fast völlig schlaflos ist, schläft ruhig und erwacht am nächsten Morgen natürlich sehr schwach, aber mit sichtlich gehobenem Allgemeinbefinden. In den nächsten zwei bis drei Tagen zeigen sich manchmal noch

unbedeutende Temperaturerhöhungen, aber die alte Fieberhöhe wird nicht mehr erreicht.

Die Entfieberung, wie sie Fig. 20 zeigt, sah ich nur ganz vereinzelt. Nach dem der Einspritzung folgenden Anstieg fehlt hier der schroffe kritische Abfall, dafür findet innerhalb von $1^1/_2$ Tagen eine lytische Entfieberung statt.

Im Vergleich mit der Mehrzahl der behandelten Fälle traten diese Abortivheilungen verhältnismässig so selten auf, dass ich geneigt bin, sie für glückliche Zufallstreffer zu halten. Die Möglichkeit der Abortivheilung steigt, je früher die Behandlung einsetzt.

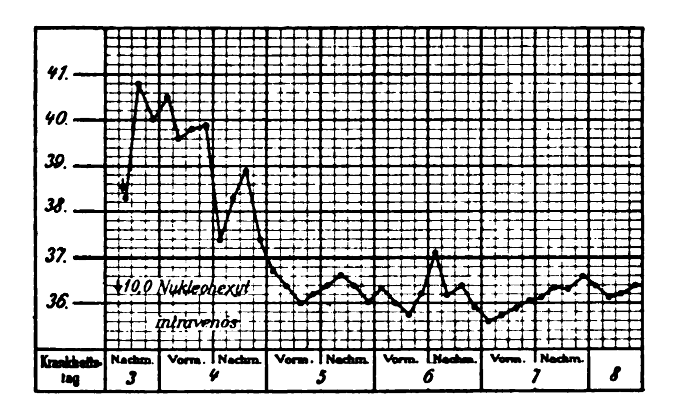


Fig. 20.

Nachdem wir uns von der Unschädlichkeit des Nukleohexyls überzeugt hatten, steigerten wir bald die Gabe auf zweimal 10 ccm Nukleohexyl. Hier zeigte sich, dass es auf den Zeitpunkt der zweiten Einspritzung wesentlich ankommt.

Fig. 21 ist die Kurve eines Kranken, dem die zweite Einspritzung verabfolgt wurde, nachdem der durch die erste hervorgerufene Schüttelfrost beendet war in der Hoffnung, die uns leider täuschte, das Fieber damit endgültig zu beseitigen.

Nach der ersten Einspritzung, die am vierten Krankheitstage nachmittags 4 Uhr erfolgte, trat eine Temperaturerhöhung um 1^0 und dann unter Schüttelfrost innerhalb 12 Stunden Fieberabfall bis auf 36,5 ein. Da bis mittags um 12 Uhr die Temperatur wieder zu steigen begann, gab ich zum zweiten Male 10 ccm Nukleohexyl, aber während sonst in den Fällen, die nicht zur Abortivheilung kamen, die Temperatur schroff wieder anstieg, erreichte sie hier langsam wieder die alte Höhe und blieb freilich mit eigenartig grossen Remissionen ebenso lange eine Febris continua, wie bei unbehandelten Fällen.

Als typisch für die Nukleohexylbehandlung hat sich das Bild ergeben, wie es die Fig. 22—25 mit steigender Deutlichkeit zeigen.

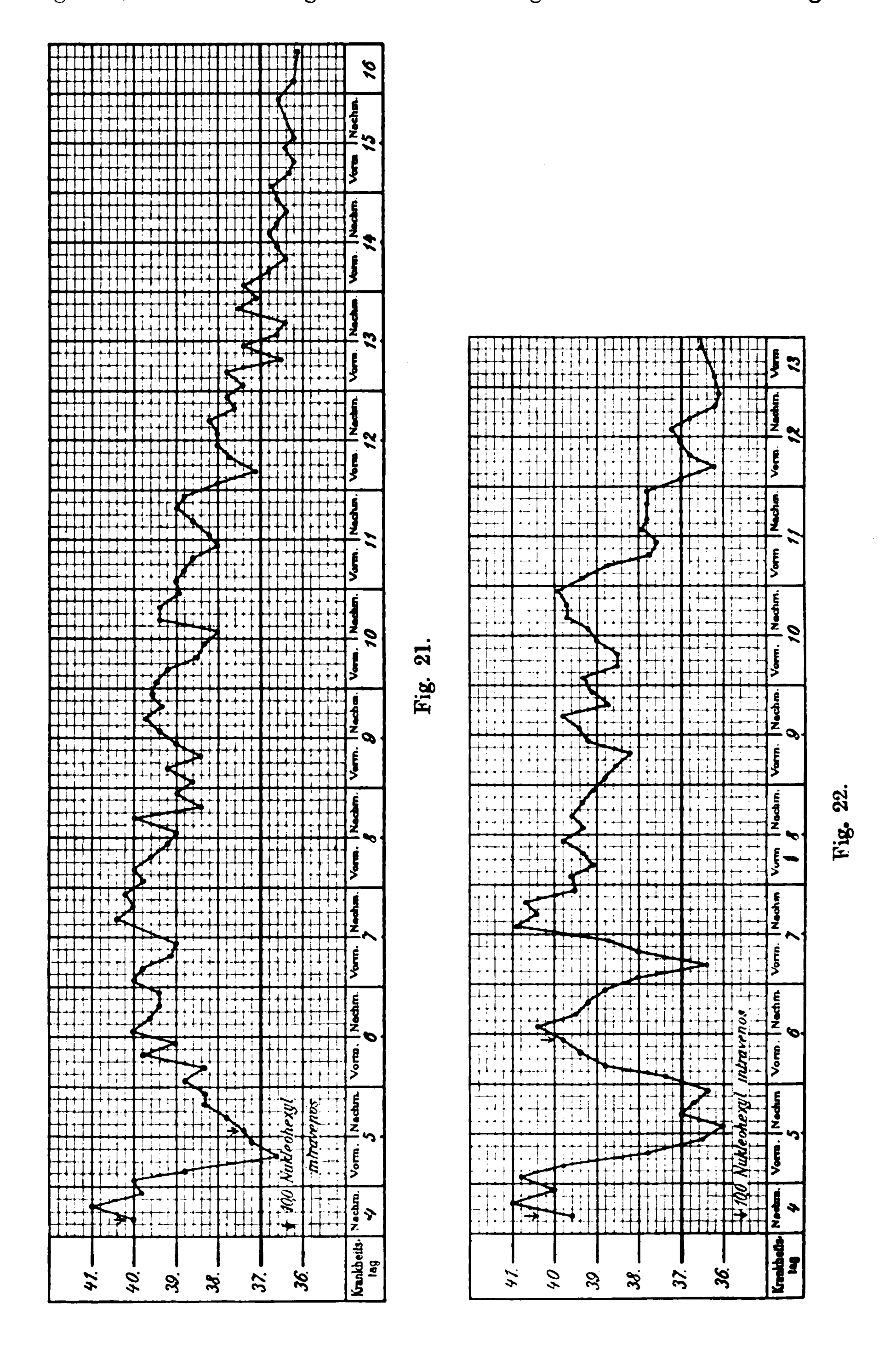


Fig. 21.

Fig. 22.

Der hochfiebernd eingelieferte Kranke erhält eine Einspritzung von 10 ccm Nukleohexyl. Nach anfänglich mässigem Steigen der Temperatur tritt unter Schüttelfrost ein Temperaturabfall bis zur Norm ein. Der Kranke schläft friedlich und liegt ruhig, ohne zu

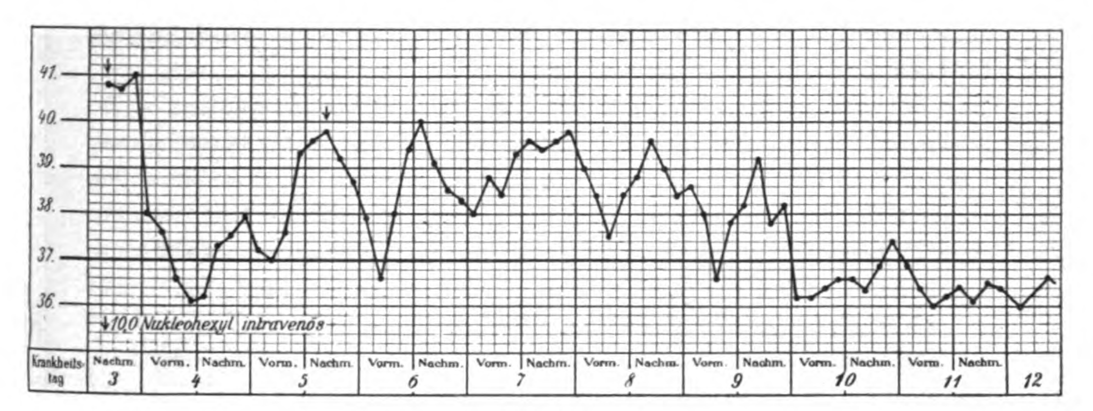


Fig. 23.

delirieren, im Bett. Im Laufe des nächsten Tages erfolgt aber ein neuer Anstieg zur alten Fieberhöhe. Eine zweite Einspritzung ist jetzt wieder wirksam, sie schafft dem Kranken — oft haben sie mich selbst darum gebeten — dieselbe Erleichterung. Auch nach der zweiten Einspritzung steigt das Fieber wieder, selten bis zur

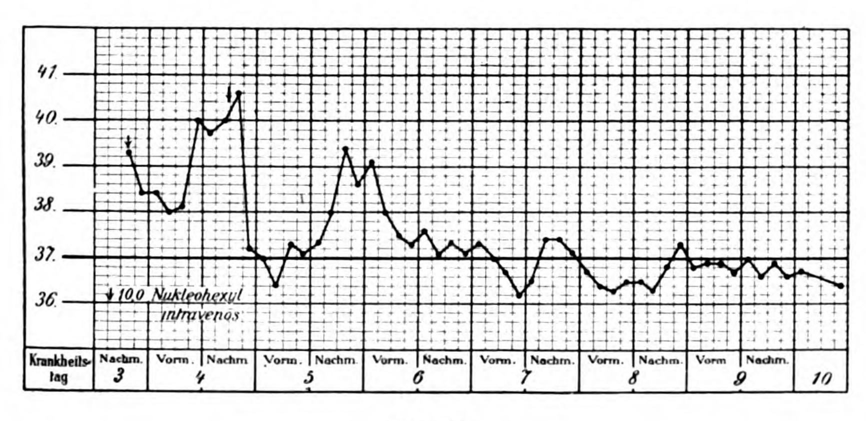


Fig. 24.

alten Höhe, und fällt dann mit grossen Remissionszacken meist innerhalb 3—4 Tagen lytisch ab.

Wird der Kranke früh genug behandelt, also erhält er etwa am dritten Tage, wenn das Exanthem eben sichtbar wird, die erste

Einspritzung, so stellt sich das Krankheitsbild etwa folgendermassen dar:

Innerhalb 3—4 Tagen die beiden grossen Zacken infolge der Einspritzungen; lytische Entfieberung in weiteren 3—4 Tagen, also beendet am 9.—12. Krankheitstage. Diese bedeutet für den Kranken, abgesehen von der Erleichterung durch die Remissionszacken, eine Ersparung von 2—5 Tagen Kontinua.

Der ganze Verlauf der Krankheit erscheint weit weniger stürmisch. Herren von grosser Erfahrung, die selbst Fleckfieberstationen leiteten und die mein Lazarett vor und während der Versuche besichtigten, waren erstaunt über das veränderte Bild. Mit ruhigen Gesichtern oder friedlich schlafend lagen die Kranken, während

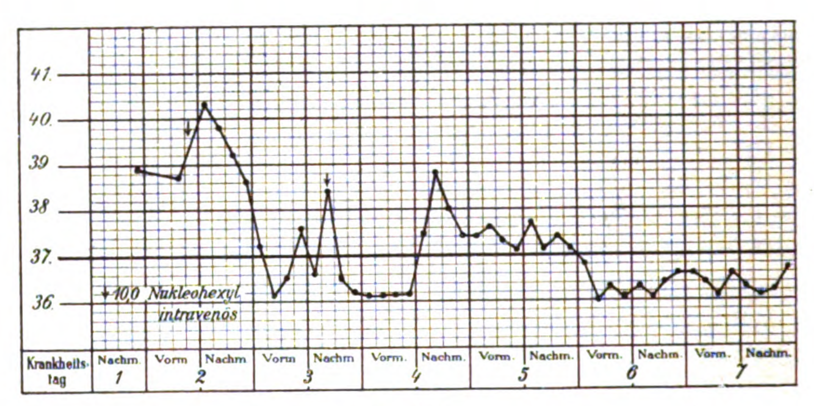


Fig. 25.

früher bei uns, wie auf deren eigenen Stationen die Kranken delirierten, das Bett zu verlassen strebten u. dgl., kurz das von mir im 1. Teil dieser Arbeit beschriebene Aussehen boten.

Bei einigen Fällen, die früh genug eingeliefert wurden, schien es möglich zu sein, den Ausbruch des Exanthems und des typischen Fieberverlaufes zu verhindern.

Fünf Fälle sah ich 12—24 Stunden nach der Einspritzung unter eigenartigen Erscheinungen sterben. Davon sind möglicherweise zwei auf ein bestimmtes Präparat zurückzuführen, das Spuren von Eiweiss enthielt. Bei der späteren Herstellung von Nukleohexyl ist dieser Fehler peinlich vermieden worden.

Die drei anderen Fälle, in denen der Tod eintrat, unter Erscheinungen, wie sie bei unbehandelten Fällen nicht sichtbar wurden, waren, wie ich heute bestimmt sagen kann, Mischinfektionen mit Rückfallfieber.

Hämatogener Ikterus, „Hydrämie“, unstillbares Nasenbluten,



dauernde Hämaglobinwasserdurchfälle bei verhältnismässig freiem Bewusstsein sind charakteristische Symptome der hämorrhagischen Diathese, die bei Rückfallfieber auftritt. Auch der Obduktionsbefund bestätigt diese Annahme: Lungenödem, weisslich verdickte Kranzgefässe am Herzen, kirschfarbenes Herzblut, stark vergrösserte, völlig zerfliessliche Milz, Blutungen ins Nierenbecken.

Blutuntersuchungen habe ich seinerzeit nicht machen können. Aber auf Grund meiner späteren Rückfallfieberbeobachtungen[1]) und der alten Kurven und Krankenblätter glaube ich mit Bestimmtheit sagen zu können, dass diese Todesfälle auf Rückfallfieber und nicht auf die Anwendung des Mittels zurückzuführen sind.

Wenn es übrigens in bestimmten mir vorschwebenden Fällen den Untersuchern nicht gelungen ist, bei Spätformen von Rückfallfieber Spirochäten in gefärbten Präparaten zu finden, so betone ich nochmals, dass es vergebene Liebesmüh ist, nach monatelangem Bestand auf erfolgreiche Untersuchung in gefärbten Trockenausstrichen zu rechnen. Bei langem Suchen gelingt es höchstens während eines noch so geringen Fieberanstieges, auf den man manchmal drei bis vier Wochen warten muss, im Dunkelfeld die Spirochäten zu finden.

Das Bild des Fleckfiebers, wie es im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben wurde, hat unter dem Einfluss des Nukleohexyls, das sich als ungefährliches Mittel erwiesen hat, ein wesentlich anderes Aussehen gewonnen. Der Krankheitsverlauf ist milder und erträglicher geworden. Der sonst schlaflose Kranke schläft meist, die grossen Remissionszacken geben ihm eine grosse Erleichterung. Die Sterblichkeit scheint herabgesetzt zu sein. Prozentzahlen bei dem geringen Umfange der Versuche, insbesondere der kleinen Zahl der typisch behandelten Kranken, zu berechnen, wäre Spielerei.

Das Nukleohexyl ist nicht das Spezifikum gegen Fleckfieber, es wirkt chemotherapeutisch etwa wie die Halbspezifika, z. B. Typhus- oder Kolivakzine beim Unterleibstyphus. Dem Kranken schafft es entschieden Erleichterung, und darum möchte ich es zunächst bei der Behandlung des Fleckfiebers nicht missen.

Für die Verabreichung empfehle ich folgende Form: Der gründlich entlauste Kranke erhält intravenös 10 ccm Nukleohexyl. Steigt das Fieber wieder an nach dem kritischen Abfall, so wartet man, bis es die alte Höhe etwa erreicht hat und gibt dann nochmals 10 ccm.

Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 37.



Aus dem bakteriologischen Laboratorium Nr. 3 der k. u. k. IV. Armee.

Bakteriologische und klinische Erfahrungen über die Ruhr auf dem östlichen Kriegsschauplatz.

Von

Dr. Hermann K. Barrenscheen,
k. k. Oberarzt.

Unter den Infektionskrankheiten, welche seit jeher die grossen Kriege begleiten, nimmt die Ruhr mit einen der ersten Plätze ein. Wenn auch die Mortalität bei Ruhr nie diese hohen Ziffern erreicht, wie bei Typhus oder Cholera, so bedeutet doch die hohe Morbidität, welche sie erreichen kann, einen Faktor, der die Schlagkraft einer Truppe nicht unwesentlich beeinflussen kann. Auf dem russischen Kriegsschauplatz hat sich denn die Ruhr gleich zu Beginn des Krieges eingestellt und hat bei den schlechten sanitären Verhältnissen Galiziens und Russisch-Polens, in denen die Krankheit endemisch ist, auch auf die Armee übergegriffen.

I.

Ätiologisch kommen für die Ruhrerkrankungen auf unseren Kriegsschauplätzen nur die Erreger der bazillären Ruhr in Betracht. Das bakteriologische Arbeiten im Felde mit seinen relativ einfachen Mitteln und den oft grossen Anforderungen, die an ein Epidemie-Laboratorium gestellt werden, bringt es teils aus technischen Gründen, teils aus Zeitmangel mit sich, dass man sich mit der Feststellung, ob Kruse-Shigasche Bazillen oder Erreger der giftarmen Flexner-Gruppe vorliegen, begnügt. Eine weitere Differen-



zierung der letztgenannten giftarmen Gruppe in ihre Unterabteilungen — Typus Flexner, Y, Strong, Pseudodysenterie A, B usw. bzw. Paradysenterie nach Kruse — hat praktisch auch wenig Wert, die kulturell unterscheidenden Merkmale der einzelnen Typen (Verhalten gegen die verschiedenen Kohlehydrate) sind bei ein und demselben Stamm schon bei längerer Laboratoriumszucht oft inkonstant, so dass die theoretische Annahme eines gemeinsamen Stammes, der unter gewissen Bedingungen mutiert, gewiss nicht von der Hand zu weisen ist. Die theoretische Bedeutung der Kruseschen, auf Agglutinationsverhältnisse aufgebauten Klassifizierung soll damit keineswegs in Frage gestellt werden. Praktisch genügt wohl in allen Fällen die Feststellung, ob es sich um den giftbildenden Kruse-Shigaschen Bazillus oder um einen giftarmen „Flexner"-Stamm handelt [vgl. auch Lentz (1), Kraus u. Dörr (2), Kolle u. Hetsch (3) und Kruse (4)]. Freilich haben unsere Erfahrungen im Kriege die Anschauung von den relativ harmlosen Infektionen mit Flexner-Bazillen auch etwas modifiziert. Speziell die Krusesche Einteilung in echte Dysenterie und Pseudodysenterie ist irreführend und nur zu leicht geeignet, über die Erkrankungen mit Flexner-Bazillen allzu optimistisch zu urteilen. Jeder, der Gelegenheit hatte, ein grosses Material von Ruhrfällen zu beobachten, wird nicht allzu selten Fälle von einwandfreier Flexner-Infektion gesehen haben, welche klinisch den schwersten Kruse-Fällen nichts nachgegeben haben. Dabei handelte es sich durchaus nicht um Leute, welche durch mangelhafte Ernährung und Überanstrengung herabgekommen waren und so eine verminderte Widerstandskraft zeigten. Ich habe mehrere Fälle obduziert, bei denen intra vitam und postmortal — aus den mesenterialen Lymphdrüsen — Flexner nachgewiesen wurde, die anatomisch die schwersten dysenterischen Veränderungen darboten.

So leicht nun in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die klinische Diagnose Ruhr ist, so schwierig gestaltet sich meist der bakteriologische Nachweis. Für jeden Bakteriologen im Felde sind die Ruhruntersuchungen schon zu einer wahren Kalamität geworden. Man erhält Material eingesendet, das vollkommen typisch ist, klinisch ist an der Diagnose kein Zweifel — und bakteriologisch bleibt der Fall trotz mehrmaliger Untersuchung negativ. Für die Weiterbehandlung dieser Fälle bleibt selbstverständlich das klinische Urteil massgebend.

Das Versagen der bakteriologischen Untersuchung hat verschiedene Gründe und die bisher vorliegenden Zusammenstellungen der einzelnen Untersucher weichen in den Prozentzahlen der posi-



tiven Fälle derart voneinander ab, dass es wohl angezeigt ist, darauf etwas näher einzugehen. Ein Grund für die schlechten Erfahrungen, welche man gerade auf diesem Gebiet der Bakteriologie gemacht hat, ist das Fehlen eines elektiven Nährbodens und einer spezifischen Anreicherungsmethode, die bei der Cholera- und Typhusdiagnose so Hervorragendes geleistet hat [Ghon (5)]. Eine Hauptrolle spielt aber auch die Zeit, wann das Material zur Untersuchung kommt. Die geringe Widerstandsfähigkeit der Ruhrerreger gegenüber den anderen Saprophyten des Darmes bringt es mit sich, dass Material, welches längere Zeit unterwegs ist, bevor es zur Untersuchung kommt, fast stets ein negatives Resultat gibt. Dazu kommt als mindestens ebenso wichtiger Faktor die Zeit, wie lange der Patient bereits erkrankt ist. Fälle, welche nur wenige Tage krank sind, bieten weit günstigere Aussichten auf ein positives Ergebnis als Fälle, bei welchen die Erkrankung bereits länger als eine Woche währt. Trotz typischer Stühle bleibt hier das Resultat meist negativ. Anders werden die Ergebnisse im Bewegungskrieg sein, wo die Untersuchungsanstalten nicht so rasch nachgezogen werden können und der Krankenabschub noch nicht völlig geregelt ist, anders im Stellungskrieg, wo ein ruhiges Arbeiten in geringer Entfernung von der Front möglich ist und der Zuschub der Kranken zu den Sanitätsanstalten regelmässig erfolgt. Eine Bearbeitung der Ruhrfrage nach dem Kriege wird mit diesen äusseren Verhältnissen unbedingt rechnen müssen, sollen die statistischen Aufstellungen nicht ganz verzerrt werden. Weiter kommt für die Beurteilung der Ergebnisse noch in Frage, ob es möglich war, den einzelnen Fall mehrmals zu untersuchen. Die Ausscheidung der Ruhrbazillen scheint keine gleichmässige zu sein. Auffallend ist jedenfalls, dass man bei systematischer mikroskopischer Untersuchung der Stühle oft genug auf Präparate trifft, welche anscheinend vollkommen bakterienfrei sind oder nur eine verschwindend kleine Anzahl von Keimen enthalten. Sichere Anhaltspunkte wären nur zu gewinnen, wenn man systematisch jede einzelne Entleerung eines Falles durchuntersuchen könnte. Dazu ist freilich das Arbeiten im Felde nicht geeignet.

Das von mir verwertete Material[1]) stammt aus zwei zeitlich getrennten Perioden (s. Tab. I).

---

[1]) Berücksichtigt wurden nur die Fälle, bei welchen neben der Beschaffenheit des zur Untersuchung gelangenden Stuhles auch die genaue Dauer der Erkrankung des Patienten notiert war.

Tabelle I.

Gruppe	Zahl der Fälle	Positiv %	Kruse-Shiga	Flexner	Dauer der Erkrankung:						Anmerkung
					1. Woche		2. Woche		3. Woche u. darüber		
					Zahl der Fälle	Positiv %	Zahl der Fälle	Positiv %	Zahl der Fälle	Positiv %	
A	222	32 = 14,4	14	18	92	19 = 20,65	107	13 = 12,15	23	ø	—
B	428	14 = 3,27	2*	12	26	6 = 23,07	165	4 = 2,48	237	4** = 2,48	*) Beide Fälle betreffen Erkrankungen der ersten Woche **) Darunter ein Bazillenträger

Ein Teil der Fälle (Gruppe A) wurde in der Zeit von November 1915 bis anfangs März 1916 untersucht. Wenn gerade diese Zeit auch nicht mit dem jahreszeitlichen Höhepunkt der Ruhrepidemie zusammenfällt, so gewinnt das Material anderseits wieder dadurch an Wert, dass bei den damals herrschenden ruhigen Verhältnissen des Stellungskrieges das Laboratorium relativ nahe der Front arbeiten konnte und die Mehrzahl der Fälle sozusagen aus erster Hand zur Untersuchung kamen.

Ganz anders liegen die äusseren Verhältnisse bei den in Tab. I unter B ausgewiesenen Fällen, welche aus dem August-September 1916 stammen, also der epidemiologischen Hochsaison der Ruhr. Hier handelt es sich um Untersuchungen an einem grösseren Infektionsspital des weiteren Etappenraumes, in das die Kranken erst nach Passieren einiger Durchgangsstationen abgeschoben wurden.

Die unter A geführten Fälle konnten aus äusseren Gründen (Abschub) meist nur einmal untersucht werden. Verwertet wurden hier nur Fälle von klinisch einwandfreiem Krankheitsbild und typischen Ruhrstühlen. Die in Gruppe B zusammengefassten Fälle sind dagegen durchwegs zwei-, meist dreimal durchuntersucht. Typische Ruhrstühle fanden sich bei den Kranken der zweiten Woche nur in ca. 20% der Fälle, die in der dritten Woche zur Untersuchung gelangten Fälle waren meist Rekonvaleszente und hatten nur in einem verschwindend kleinen Prozentsatz pathologische Beimengungen beim Stuhl.

Ein Blick auf die Zahlen der beiden Gruppen bestätigt die Wichtigkeit der Berücksichtigung der äusseren Arbeitsverhältnisse

— in Gruppe A 14,4% positive Fälle, in Gruppe B nur 3,27%. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher geht ferner auch die Bedeutung einer frühzeitigen Untersuchung für eine positive bakteriologische Diagnose aus der Tabelle einwandfrei hervor. Immerhin sind aber diese Ergebnisse weit schlechter als die von anderen Untersuchern gefundenen [Seligmann (6) findet in der ersten Woche 70% positive Fälle]. Für die in den Wintermonaten untersuchten Fälle mag vielleicht der schädigende Einfluss der Kälte beim Transport des Materials mit herangezogen werden [Handmann (7)]. Sei dem, wie immer, die Resultate der Stuhluntersuchung sind absolut unbefriedigend. Auch hier hat der Krieg die vorher allgemein vertretene Ansicht — vgl. Jochmann (8), Heim (9), Lehmann-Neumann (10), Kolle u. Hetsch (11) —, die Züchtung der Ruhrbazillen gelinge in den meisten Fällen aus den typischen Entleerungen mit Leichtigkeit, korrigiert. Auffallend gering war die Zahl von Bazillenträgern bzw. Bazillenausscheidern nach Fornet — unter den 428 Fällen der Gruppe B fand sich ein einziger, der dauernd (bei zweimonatlicher Beobachtung) Flexnerbazillen ausschied. Das entspräche einem Prozentsatz von etwas über 0,2%. Vergleichsweise sei angeführt, dass ich bei einer Typhusepidemie unter Zivilpersonen bei 112 Erkrankten sechs Fälle nachweisen konnte, welche bei einer dreimonatlichen Beobachtung dauernd Typhusbazillen ausschieden (5,3% Bazillenausscheider). Die geringe Bedeutung gesunder Bazillenträger für die Epidemiologie der Ruhr ist ja in diesem Kriege bereits mehrfach hervorgehoben worden und findet auch in meinen Untersuchungen eine Bestätigung. Ätiologisch gehören die Mehrzahl der positiven Fälle der Gruppe der giftarmen Ruhrbazillen an — etwas über 60%, das Verhältnis der Kruse-Shiga-Infektionen zu den Flexner-Erkrankungen ist ungefähr 1:2.

Es ist begreiflich, dass die unbefriedigenden Resultate der bakteriologischen Stuhluntersuchung dazu verleitet haben, in der Ruhr eine klinisch-pathologische Einheit zu erblicken, welche durch verschiedene Erreger ausgelöst werden kann [Falta u. Kohn (12), Kolle u. Dorendorf (13), Korczynski (14) u. a.]. Das „Bacterium coli dysenteriae" von Celli-Fiocca (15) hat dabei eine unerwartete Auferstehung gefeiert. Gewiss ist es verlockend, in Analogie mit anderen Erkrankungen daran zu denken, dass ein sonst harmloser Parasit, eventuell in Symbiose mit anderen Saprophyten, bei geschwächtem Organismus pathogene Eigenschaften entfalten kann. Der ungünstige Einfluss einer unzweckmässigen einseitigen Ernährung, die Bedeutung, welche eine dadurch hervor-



gerufene Umstimmung der Darmflora auch für die Darmkrankheiten des Erwachsenen besitzt, bieten für theoretische Spekulationen ein weites Feld. Einwandfrei ist die Pathogenität dieser Stämme in keinem Fall nachgewiesen worden, auch dürfte ein solcher Nachweis experimentell auf einige Schwierigkeiten stossen. Vielleicht wird die von Dold (16) zuerst beschriebene Spontaninfektion von Hunden mit Dysenterie der experimentellen Ruhrforschung neue Wege zeigen und zur Klärung der unerquicklichen Frage beitragen. Bei all diesen neuen „Ruhrstämmen" der Koligruppe und verschiedener Kokken ist ausserdem noch eine Tatsache zu berücksichtigen, welche leicht zu Trugschlüssen verleiten kann: die von Woithe u. Kuhn (17) beschriebene Paragglutination. Ich kann nach meinen Erfahrungen den Ausführungen Kuhns (18), dass die Mehrzahl der Untersucher dieser Tatsache zu wenig Beachtung geschenkt haben, nur beipflichten. Die Hauptsache für die schlechten Resultate unserer bakteriologischen Arbeit ist neben der Empfindlichkeit der Ruhrbazillen gegen äussere Einflüsse in dem bereits eingangs erwähnten Mangel wirklich spezifischer Untersuchungsmethoden zu suchen. Dazu kommt, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der den Spitälern und von diesen den Laboratorien eingelieferten Fälle mit Ruhr gar nichts zu tun hat. Es soll dies kein Vorwurf für den Truppenarzt sein — gerade die grosse Zahl leichter Ruhrerkrankungen mahnt zu besonderer Vorsicht. Wer aber Gelegenheit hatte, ein grösseres Material von „Ruhrverdächtigen" zu beobachten, wird mir zustimmen, dass darunter nicht wenige, durch unzweckmässige Kost, Erkältung, Diätfehler etc. bedingte Darmstörungen mitlaufen, welche klinisch und ätiologisch mit einer Ruhr gar nichts gemeinsam haben. Bei einer grösseren Zahl von Untersuchungen mögen wohl auch Fälle von Colitis mucosa auf Basis einer Vagotonie bzw. einer spastischen Obstipation vorkommen, nach meinen Beobachtungen sind aber diese Fälle sehr selten.

Die unbefriedigenden Ergebnisse der bakteriologischen Stuhluntersuchung haben uns von selbst auf die Verwertung der bei Ruhrkranken auftretenden Agglutination gewiesen. Bekanntlich tritt bei Ruhrkranken, meist nach 6—8 Tagen, eine spezifische Agglutination auf, welche nach Lentz (19) für Bacillus Kruse-Shiga in einer Serumverdünnung 1:50, für Bazillen der Flexnergruppe erst bei Verdünnung 1:100 beweisend ist. Die diagnostische Bedeutung der Agglutination wurde im Kriege neuerlich von Pribram (19a) und Strauss (20) betont. Nun sind bei der Verwertung der Agglutination bei Ruhr einige Vorsichtsmassregeln geboten, deren Ausserachtlassung vielfach zu Irrtümern und dann zu einer unbegründeten

Ablehnung dieser Untersuchungsmethode geführt hat. Wer viel mit Ruhrstämmen gearbeitet hat, weiss, dass es Stämme gibt, welche eine grosse Neigung zu Spontanagglutination zeigen, am meisten die Kruse-Shigaschen Bazillen. Speziell bei der makroskopischen Agglutination und bei längerem Verweilen im Brutschrank oder bei Zimmertemperatur kann diese unspezifische Agglutination bei der quantitativen Auswertung oft auch dem Geübteren Schwierigkeiten machen. Ich habe mich daher und aus technischen Gründen ausschliesslich für die mikroskopische Agglutination entschieden, welche bei Verwendung schwacher Vergrösserung (Zeitz Okular 2, Objektiv A) absolut einwandfreie Resultate gibt. Zur Agglutination wurden nur frische Aufschwemmungen einer 24stündigen Agarkultur in NaCl verwendet. Mehrere Tage alte Aufschwemmung ist oft schon unbrauchbar. Die Präparate blieben eine Stunde im Brutschrank bei 37°, ein längeres Halten bei dieser Temperatur ist nach meinen Erfahrungen überflüssig. Ein Ablesen der Resultate erst nach 20 Stunden, wie es von einigen Autoren [vgl. Jacobitz (21)] empfohlen wird, scheint mir unzweckmässig. Eine Reihe von Arbeiten aus dem Kriege haben auf diese Fehlerquellen bei der Ruhragglutination hingewiesen, das Auftreten unspezifischer, feinkörniger Agglutination wurde speziell von Dünzer (22), sowie Friedmann und Steinboeck (23) betont.

Bevor ich auf die diagnostischen Ergebnisse meiner Untersuchungen eingehe, möchte ich aber noch einige Arbeiten besprechen, welche die Brauchbarkeit der Agglutinationsprobe bei Ruhr in Frage stellen. Dass bei der Agglutination mit Bazillen der Flexnergruppe Vorsicht geboten ist, darauf weist schon der hohe Titer (1:100) hin, den man als beweisend angenommen hat. Arnheim (24) lehnt neuerdings die Verwertung der Agglutination für die „Pseudodysenteriebazillen" ab. Aber auch für Kruse-Shiga-Bazillen soll die Agglutination nicht beweisend sein. So fand Kutscher (25) bei einer Reihe gegen Typhus und Cholera geimpfter Personen — auch Gesunder — positive Kruse-Agglutination bis zu einer Serumverdünnung von 1:200. Eine systematische Durchuntersuchung der verschiedenen agglutinierenden Sera ergab ihm besonders starke Agglutination für Kruse-Shiga durch Typhus- und Choleraserum und umgekehrt von Typhus- und Cholerabazillen durch Kruse-Shiga-Serum. Kutscher führt diese Erscheinung auf Bildung von Nebenagglutinatininen bei Infektion von Bakterien der gleichen Gruppe zurück. Durch unsere Schutzimpfungen soll nun auch der diagnostische Wert der Dysenterie-Agglutination eingeschränkt sein. Leider erwähnt er nicht, ob zu seinen Untersuchungen nur ein



Stamm verwendet wurde oder ob mehrere Stämme verschiedenen Ursprungs geprüft wurden. Auch Untersuchungen mit dem Serum nichtgeimpfter Personen fehlen. Theoretisch liesse sich gegen die Vorstellung der Bildung von Nebenagglutininen bei biologisch so differenten Arten wie Cholera und Dysenterie manches einwenden.

Ich habe nun die Kutscherschen Angaben gleich nach ihrem Bekanntwerden an einem Material von zwölf sicher geimpften Personen — Kranken und Gesunden — durchgeprüft. Bei sechs Leuten lag die Impfung erst drei Wochen zurück. In keinem Falle aber konnte ich mit dem Kruse-Shiga-Stamm, mit dem ich damals arbeitete, die Resultate von Kutscher bestätigen. An eine systematische Untersuchung der ganzen Frage konnte ich aus äusseren Gründen erst im August dieses Jahres herantreten. Zur Untersuchung kamen vier Kruse-Shiga-Stämme und zwar ein bereits längere Zeit im Laboratorium fortgezüchteter Stamm (Stamm L), ein frisch von einem Patienten gezüchteter (Stamm T), ein frisch vom Králschen Museum in Wien bezogener Stamm (K), endlich ein Laboratoriumsstamm, den ich der Liebenswürdigkeit des bakteriologischen Laboratoriums des K. u. K. Militär-General-Gouvernements in Lublin verdanke (Stamm G). Sämtliche Stämme wurden kulturell — Prüfung auf Drigalski-, Endo-, Lackmus-Mannitagar, den Barsiekowschen Nutrose-Zuckerlösungen — und biologisch einwandfrei als Kruse-Shiga-Stämme identifiziert. Ausserdem wurde der in Verwendung stehende Flexner- und Y-Stamm des Laboratoriums mituntersucht. Bei der Durchuntersuchung mit den diagnostischen Sera — Typhus, Paratyphus A, Paratyphus B, Cholera, Flexner, Enteritidis Gärtner, sämtliche aus dem sero-therapeutischen Institut Wien — zeigte nun der eine Stamm, Kruse L, anscheinend spezifische Agglutination bei allen Sera bis zu Serumverdünnung 1:100, mit Paratyphus A-Serum 1:200, mit Flexner-Serum komplette Agglutination bis 1:600. Die drei anderen Stämme, T, K und G, wurden durch keines der verwendeten Sera in einer Verdünnung 1:50 beeinflusst. (Vgl. Tabelle II.)



Tabelle II.

Agglutinierendes Serum	Kruse-Shiga-Stamm L	T	K	G	Flexner	Y	Anmerkung
Typhus Titer 1 : 64 000	1 : 50 k 1 : 100 ++ 1 : 200 ±	1 : 50 — 1 : 100 — 1 : 200 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 + 1 : 200 —	1 : 50 + 1 : 100 —	—
Paratyphus A Titer 1 : 4000	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 +	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 + 1 : 200 —	1 : 50 ± 1 : 100 —	—
Paratyphus B Titer 1 : 20 000	1 : 50 ++ 1 : 100 + 1 : 200 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 ++ 1 : 200 ±	1 : 50 ± 1 : 100 —	—
Cholera Titer 1 : 5000	1 : 50 ++ 1 : 100 + 1 : 200 ±	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 +	1 : 50 ++ 1 : 100 ± 1 : 200 —	—
Enteritidis Gärtner Titer 1 : 10 000	1 : 50 ++ 1 : 100 ± 1 : 200 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 + 1 : 100 —	1 : 50 —	—
Flexner Titer 1 : 3000	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 k	—	—	—	Bis zur Titergrenze	—	Kruse-Shiga L wirkt bis zu 1 : 600 komplett agglutiniert. 1 : 800 unspezifische, feinkörnige Agglutination

Erklärung: k = komplette Agglutination; ++ = stark positiv; + = deutlich positiv (Bildung grober Haufen, daneben noch einzelne nicht agglutinierte Bakterien); ± = unspezifische, feinkörnige Agglutination.

Eine Beziehung zwischen der Agglutination der Kruse-Shiga-Bazillen zu dem Typhus- bzw. Choleraserum lässt sich nun aus diesen Untersuchungen nicht herauslesen. Vielmehr verhalten sich die Stämme T, K und L vollkommen einwandfrei und spezifisch. Wenn Kutscher in seinen Untersuchungen einen Beweis für die Bildung von Nebenagglutininen suchen will, so muss dem auf das entschiedenste widersprochen werden. Welche Gründe zu einer solchen Annahme verführt haben, soll im weiteren auseinandergesetzt werden.

In einer zweiten Serie von Untersuchungen wurden nun die gleichen Stämme mit verschiedenen Sera von Kranken und Ge-

sunden, Geimpften und Nichtgeimpften geprüft. Zur Prüfung kamen Sera von sicheren Typhus- und Paratyphuskranken, von sicher geimpften Gesunden und von nichtgeimpften Zivilpersonen. Eine Auswahl aus zahlreichen Untersuchungen gibt Tabelle III.

Tabelle III.

Prot.-Nr.	Name etc.	Kruse-Shiga-Agglutinations-Stamm				Flexner	Y	Anmerkung
		L	T	K	G			
3	Inf. F. R. 6 Tage krank. Gegen Ty. u. Ch. geimpft Juni 1916	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 k	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 + 1 : 100 ± 1 : 200 —	1 : 50 ±	**Bakteriologisch Typhus (Gallekultur)**
5	Inf. P. F. 8 Tage krank. Gegen Ty. u. Ch. geimpft. Mai 1916	1 : 50 k 1 : 100 ++ 1 : 200 +	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 + 1 : 200 —	1 : 50 ±	**Bakteriologisch (Gallekultur) u. Serologisch Paratyphus B**
10	Inf. Ch. Gesund. Gegen Ty. u. Ch. geimpft. Juli 1916	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 k	1 : 50 —	1 : 50 ±	1 : 50 —	1 : 50 ++ 1 : 100 ± 1 : 200 —	1 : 50 —	Auswertung ergibt komplette Agglutination von Kruse-L bis Serumverdünnung 1 : 600, 1 : 800 ±
12	Inf. Ge. Gesund. Gegen Ty. u. Ch. geimpft. Juni 1916	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 k	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 + 1 : 100 —	1 : 50 —	Auswertung ergibt starke Agglutination v. Kruse-L bis Serumverdünnung 1 : 400. 1 : 600 unspezifische feinkörnige Aggl.
14	Zivilperson, gesund. Bo. Nicht geimpft	1 : 50 k 1 : 100 ++ 1 : 200 ++	1 : 50 —	1 : 50 ±	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 ± 1 : 200 —	1 : 50 —	Anamnestisch hat dieser und die beiden folgenden Fälle nie Ruhr überstanden
15	Zivilperson Zaw. gesund. Nicht geimpft	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 k	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 k 1 : 100 + 1 : 200 —	1 : 50 —	—
16	Zivilperson Krucz. gesund. Nicht geimpft	1 : 50 k 1 : 100 k 1 : 200 ++	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 —	1 : 50 ++ 1 : 100 ± 1 : 200 —	1 : 50 ±	—

Erklärung siehe Tabelle II.



In all diesen Untersuchungen, ob mit Serum geimpfter Kranker oder Gesunder oder mit Serum sicher nicht geimpfter gesunder Zivilpersonen, zeigt wieder der eine Kruse-Shiga-Stamm L scheinbar absolute spezifische Agglutination, die bei quanitativer Auswertung in einem Falle (Tab. III, Nr. 10) bis zu einer Serumverdünnung von 1:600 geht. Die anderen Stämme zeigen gar keine oder höchstens — Stamm K — in der Verdünnung 1:50 unspezifische feinkörnige Agglutination. Da alle vier Kruse-Stämme mit dem spezifischen Serum bis zur Titergrenze agglutinierten, kann die Ursache dieses Ausfalles nicht in einer fehlenden Agglutinierbarkeit der Stämme T, K und L liegen. Durch das Ergebnis der Prüfung mit dem Serum gesunder, nicht geimpfter Personen ist aber auch die Annahme der Bildung von Nebenagglutininen für Kruse-Shiga bei der Typhus-Impfung, wie sie auch von Lucksch (26) vertreten wurde, widerlegt. Die Ursache für diese Fehlschlüsse liegt in der von Kruse (l. c.) wiederholt betonten Eigentümlichkeit mancher Dysenteriestämme, gegen alle möglichen Sera, auch gegen Normalserum abnorm zu reagieren. Dabei sind diese Stämme in ihrem sonstigen biologischen und kulturellen Verhalten absolut typisch. Mit dieser Tatsache einer abnormen Agglutinierbarkeit muss man bei der diagnostischen Verwertung der Ruhragglutination rechnen und daher jeden Stamm vor seiner Verwendung auch gegen normales Serum prüfen.

Noch eines geht aus Tabelle III hervor, das ist eine oft beträchtliche Agglutination der Flexnerbazillen selbst in Verdünnung von 1:100 mit dem Serum sicher nicht Ruhrkranker. Da mir hier weitere Untersuchungen an verschiedenen Stämmen fehlen, möchte ich keine allgemeinen Folgerungen daraus ziehen. Jedenfalls scheint auch hier Vorsicht geboten. Ich habe so prinzipiell nur diese Fälle serologisch als positive Flexnerfälle diagnostiziert, bei welchen eine komplette Agglutination noch bei Verdünnung 1:200 auftrat. Am konstantesten erwies sich neben den Kruse-Shiga-Stämmen T, K und G der Y-Stamm.

Berücksichtigt man diese möglichen Fehlerquellen, dann gibt die Agglutination auch bei Ruhr sehr brauchbare Resultate und ergänzt die Stuhluntersuchung in wertvoller Weise. Die in Tabelle IV angeführten Zahlen veranschaulichen die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen, welche an einem Teil des in Tabelle I unter A geführten Materials durchgeführt werden konnten.



Tabelle IV.

Zahl der Fälle	Positiv %	Kruse-Shiga	Flexner	Dauer der Erkrankung: 1. Woche Zahl der Fälle	1. Woche Positiv %	2. Woche Zahl der Fälle	2. Woche Positiv %	3 Wochen u. mehr Zahl der Fälle	3 Wochen u. mehr Positiv %	Anmerkung
121	68 = 56,2	25*	43	61	24 = 39,3	53	38 = 71,7	7	6 = 85, 7	*) Das Verhältnis Kruse-Flexner ist annährend das gleiche wie bei den Stuhluntersuchungen, 36,7% Kruse-Shiga

Es zeigt sich hier ein weit günstigeres Ergebnis als bei den Stuhluntersuchungen. Bei dem gleichen Material durch Stuhluntersuchung 14,4% positiver Fälle, durch serologischen Befund 56,2%. Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn man nur die für die serologische Untersuchung günstigeren Fälle der zweiten Krankheitswoche herausgreift: gegen 12,15% positiver Fälle bei der Stuhluntersuchung hier fast 72% der Fälle positiv. Die Zahl der in der dritten Woche untersuchten Kranken ist zu gering, um daraus einen Schluss ziehen zu können.

Hält man nun die Resultate der Stuhl- und Blutuntersuchungen bei diesem allerdings kleinen, dafür aber einwandfreien Material nebeneinander, so wird der Gedanke an neue Ruhrerreger bzw. an Ruhrformen, welche durch „wildgewordene" Koli-Bazillen hervorgerufen werden, recht unwahrscheinlich. Erst wenn man bei systematischer, wiederholter Stuhluntersuchung und serologischer Prüfung bei sonst einwandfreiem klinischen Bild keine der bisher bekannten Ruhrformen nachweisen kann, hätte man die Berechtigung, an einen noch unbekannten Erreger zu denken. So lange aber solche systematisch vergleichende Untersuchungen fehlen, können diese hypothetischen Ruhrerreger nur dazu beitragen, die schon vorhandene Verwirrung in der ganzen Frage zu steigern.

II.

Über die Klinik und Epidemiologie der Kriegsruhr sind während des Feldzuges eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen. Ich verweise vor allem auf Kruse (27), Matthes (28), Jos. Koch (29), ferner die Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in



Warschau. Ich will daher nur einige bemerkenswerte Beobachtungen aus meiner zweijährigen Erfahrung auf diesem Gebiete wiedergeben.

Die klinisch weitaus schwersten Fälle bekam ich gleich zu Beginn des Krieges, bei unserem Vormarsch in Russisch-Polen und dann wieder im Juli-August 1915 zu Gesicht. Es mag dies zum Teil mit der Bedeutung der Jahreszeit zusammenhängen, mit in Betracht kommt aber noch ein weiterer Faktor. Die schweren Fälle aus dem Sommer 1915 betrafen fast durchwegs Truppen, welche erst frisch auf den östlichen Kriegsschauplatz gekommen waren. Speziell bei den deutschen Truppen, die teils aus dem Westen, teils aus dem Heimatlande kamen, war dieses Verhalten im Vergleich zu den österreichischen Verbänden, welche seit Anfang des Krieges in Galizien und Polen gestanden waren, sowohl was Zahl als auch Schwere der Erkrankung betrifft, auffallend. Hier mag wohl eine erworbene Immunität — durch Überstehen ganz leichter Ruhrformen — mit eine Rolle spielen. Im Anfang des Krieges konnte ich auch eine Reihe sehr schwerer Ruhrfälle beobachten, welche nach ganz kurzer Krankheitsdauer akut toxisch, unter Zyanose und Krämpfen zugrunde gingen. Die Annahme, dass es sich um Mischinfektionen mit Cholera handelte, bei welchen die Ruhr die Symptome von seiten des Darmes beherrscht, wurde mir nachträglich durch Prof. P. Th. Müller nach seinen zur gleichen Zeit gemachten Erfahrungen bestätigt.

Fieber zeigten wenige Fälle und diese nur am ersten, zweiten Tage. Die meisten Kranken mit ausgesprochen klinischem Bild kamen mit normaler oder subnormaler Temperatur ins Spital. Wohl aber wurde von den meisten übereinstimmend leichtes Frösteln vor Ausbruch der eigentlichen Symptome angegeben. Nur vereinzelte Fälle zeigten längere Zeit höheres Fieber — ein Fall einer Kruse-Infektion durch acht Tage eine Kontinua zwischen 39 und 39,5. Bei keinem dieser Fälle konnte eine Mischinfektion mit Typhus oder Paratyphus nachgewiesen werden. Prognostisch hatte die Temperatursteigerung in diesen Fällen nichts zu bedeuten. Der Puls war bei den von mir beobachteten Fällen niedrig, meist bestand eine auffällige Bradykardie, welche sich auch noch längere Zeit in der Rekonvaleszenz hielt. Labilität des Pulses, wie in der Typhusrekonvaleszenz, konnte wiederholt festgestellt werden. Milztumor wurde gelegentlich beobachtet. Plätschern und Gurren im Cökum war ein regelmässiger Befund. In allen Fällen war das Colon descendens und Sigmoideum, vielfach der ganze Dickdarm als stark druckempfindlicher, kontrahierter Strang zu tasten. Sämtliche Fälle, die zur Autopsie gelangten, zeigten neben hochgradigen Veränderungen des Dickdarms

auch ein Übergreifen des dysenterischen Prozesses über die Bauhinsche Klappe bis weit hinauf ins Ileum. Die Veränderungen des Dickdarms waren oft so hochgradig, dass man kaum ein hellergrosses Stück intakter Schleimhaut von der Ileocökalklappe bis zum Sphinkter finden konnte. Ruhrbazillen liessen sich aus den vergrösserten Mesenterialdrüsen mit Regelmässigkeit züchten.

Von Nachkrankheiten und Komplikationen wurden nur Rheumatismus und Konjunktivitis beobachtet. Hier scheint der Genius der Epidemie eine Rolle zu spielen. Während ich früher nie rheumatische Gelenkaffektionen nach Ruhr zu Gesicht bekommen hatte, traten im August 1915 bei einem Material von rund 260 Fällen — die Kranken kamen sämtliche aus der Gegend von Brest-Litowsk und konnten längere Zeit beobachtet werden[1]) — bei neun Fällen = 3,46% multiple rheumatische Gelenkerkrankungen auf. Meist waren nur die Knie- und Sprunggelenke befallen. Bei einem Fall sprang der Prozess vom Kniegelenk der rechten Seite auf Sprung- und Grosszehengelenk der linken Seite über, befiel dann nacheinander das noch freie Knie- und Sprunggelenk, sowie das rechte Ellenbogen- und Handgelenk. Dabei bestand eine subfebrile Temperatur zwischen 37,5 und 37,8. Aspirin hatte keinen Erfolg, grössere Dosen von Antipyrin verschafften wenigstens subjektive Erleichterung. Bei diesen Rheumatikern handelte es sich durchaus nicht um schwere Ruhrerkrankungen, die Leute waren bereits rekonvaleszent und vertrugen schon eine erweiterte Diät ohne Anstand. Ausgesprochene Konjunktivitis sah ich nur in zwei Fällen. Der erste betraf einen mit Serum behandelten Fall einer Kruse-Shiga-Ruhr, bei welchem die dysenterischen Symptome fast ganz abgeklungen waren. Der zweite Fall ist deswegen beachtenswert, weil er wegen gleichzeitigen Auftretens einer Urethritis als Gonorrhöe dem Spital überwiesen wurde. Erst die bakteriologische Untersuchung deckte diesen Irrtum auf.

Therapeutisch habe ich, von den selbstverständlichen diätetischen und physikalischen Anordnungen abgesehen, von der Tierkohle in Verbindung mit Kalomel oder Rizinus die denkbar besten Erfolge gesehen. Tannineinläufe leisten, namentlich bei etwas älteren Fällen, sehr gutes. Wo aber ein grosses Material von Kranken zu behandeln ist, lassen sie sich aus Mangel an Zeit und geschultem Personal in

[1]) Es handelte sich um eine Gegend, welche bereits im Frieden stark unter Ruhrepidemien zu leiden hatte. Die Verhältnisse waren dort so schlimm gewesen, dass sich die russische Regierung veranlasst sah, die Garnison von der Bahnlinie weg 26 km südlich in eine weniger verseuchte Gegend zu verlegen (Angaben der einheimischen Ärzte).

der Regel nicht durchführen. Für die Massenbehandlung ist die Kombination der Tierkohle mit einem Abführmittel entschieden vorzuziehen. Ich habe an den ersten zwei Tagen $3 \times 0{,}2$ Kalomel mit je einem gehäuften Esslöffel Tierkohle, dann nur dreimal Tierkohle gegeben. Tenesmus und Leibschmerzen schwinden bei dieser Behandlung meist binnen 24 Stunden, die Zahl der Stühle geht bedeutend herunter und auch schwer toxische Fälle erholen sich rasch. An Wirksamkeit steht die Bolus alba weit hinter der Tierkohle zurück, ganz abgesehen davon, dass die grossen Mengen, welche man zur Erzielung eines Erfolges verabreichen muss, bald auf Widerwillen stossen. Auf eine Beobachtung möchte ich hier noch hinweisen, welche geeignet ist, ein Licht auf die Pathologie der Darmbewegungen bei Ruhr zu werfen. Ich habe nicht selten gesehen, dass die Tierkohle bei manchen Fällen erst 24—48 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden wurde. In der Zwischenzeit hatte der Kranke 30 und mehr blutig-schleimige Stühle abgesetzt. Die Tierkohle muss also durch Spasmen in den höher gelegenen Darmteilen zurückgehalten worden sein. Ob dabei die Beteiligung des Dünndarmes eine Rolle spielt, wäre zu erwägen.

Neben der Tierkohle ist das Atropin bzw. die Belladonna ein Mittel, dessen weitestgehende Anwendung nicht genug empfohlen werden kann. Der ganze Symptomenkomplex der Ruhr weist auf eine Hypertonie des Vagussystems hin. Und wir kennen neben dem Atropin kein Mittel, welches so nachhaltend den Vagustonus herabsetzen würde. Vgl. auch Usener (30). Die Wirkung des speziell von Gröer empfohlenen Adrenalins ist bei subkutaner oder intravenöser Anwendung eine viel zu vorübergehende, ausserdem erscheint eine wiederholte Injektion grösserer Adrenalinmengen durchaus nicht ratsam. Per os ist das Adrenalin, selbst in abnorm hohen Dosen, physiologisch vollkommen wirkungslos. Das Atropin, subkutan oder in Tropfenform oder als Suppositorium gegeben, beeinflusst die Ruhrsymptome in ganz spezifischer Weise. Ich habe speziell bei den sonst prognostisch sehr üblen Fällen mit Singultus und Erbrechen von mehrmaligen subkutanen Atropininjektionen — bis viermal täglich 1 mg — wunderschöne Erfolge gesehen. Der Singultus, das Erbrechen hörten prompt auf, die Patienten, welche sonst nichts zu sich nehmen konnten, vertrugen anstandslos die flüssig-breiige Nahrung, Leibschmerzen und Tenesmus schwanden.

Von der sonst geübten Therapie, Tannin und seinen diversen Präparaten, Wismuth, Uzara etc., habe ich keine nennenswerten Erfolge gesehen. Neben der oben kurz geschilderten Therapie, welche in mehreren hundert Fällen erprobt wurde, habe ich auch eine,





allerdings geringe Zahl von Fällen mit Serum behandelt. (Antitoxisches Shiga-Kruse-Serum und polyvalentes Serum aus dem K. u. K. serotherapeutischen Institut in Wien.) Die Erfolge waren durchwegs sehr günstig. Ohne jede andere Therapie gingen die Symptome auch in sehr schweren Fällen rasch zurück. Speziell die subjektiven Beschwerden der Kranken waren übereinstimmend wenige Stunden nach der Injektion auffallend gebessert, das ganze Aussehen der Kranken ein frischeres. Misserfolge, die hier und dort erzielt werden, dürften ihren Grund in einer zu geringen Dosierung des Serums haben. Man darf sich eben nicht scheuen, in schweren Fällen selbst bis zu 100 ccm zu injizieren, dann wird der Erfolg auch nicht ausbleiben. Von unangenehmen Nebenerscheinungen habe ich nur einmal, bei einem Patienten, der vor acht Jahren mit Diphtherieserum behandelt worden war, eine stark juckende Urtikaria um die Injektionsstelle gesehen, die aber nach zwei Tagen verschwand. Ob die Serumwirkung eine spezifische oder als Wirkung des artfremden Eiweisses [Singer (31) u. a.] aufzufassen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Drei Fälle, die mit Diphtherie- bzw. Tetanusserum behandelt wurden, reagierten sehr gut darauf. Es wäre wohl der Mühe wert, diese Frage weiter zu verfolgen. An Stelle des oft schwer in genügender Menge zu beschaffenden, kostspieligen Serums kämen andere Eiweissarten, speziell Gelatine, in Betracht. Die anderweitig mit körperfremdem Eiweiss (Milch, Albumosen) erzielten Erfolge ermuntern jedenfalls zu Versuchen in dieser Richtung.

Literatur.

1. Lentz, Dysenterie in Kolle-Wassermann; ferner Seuchenbekämpfung im Kriege. Jena, G. Fischer. 1915.
2. Kraus und Dörr, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 55. 1906.
3. Kolle und Hetsch, Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten. 4. Aufl. 1916.
4. Kruse, Ruhr im Krieg und Frieden. Deutsche med. Wochenschr. 1915 Nr. 36. Ferner Verh. d. Kongr. f. innere Medizin. Warschau 1916.
5. Ghon, zit. nach Brünauer, Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 5.
6. Seligmann, Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 3.
7. Handmann, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 30.
8. Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 1914. Ferner Handbuch der inneren Medizin von Mohr u. Staehelin. Bd. I. 1911.



9. Heim, Bakteriologie. Stuttgart 1911.
10. Lehmann-Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie.
11. Kolle und Hetsch, l. c.
12. Falta und Kohn, Wien. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 22.
13. Kolle und Dorendorf, Verh. d. Kongr. f. innere Medizin. Warschau 1916.
14. Korczynski, Med. Klinik 1916. Nr. 30.
15. Celli und Fiocca, zit. nach Kartulis Dysenterie in Nothnagels Spezielle Path. u. Ther. Wien 1896.
16. Dold, Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1915 und Deutsche med. Wochenschr. 1916.
17. Woithe und Kuhn, zit. nach Kuhn, Med. Klinik 1916. Nr. 30.
18. Kuhn, l. c.
19. Lentz, l. c.
19a. Pribram, Wien. klin. Wochenschr. 1915.
20. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
21. Jacobitz, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 26.
22. Dünzer, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 46.
23. Friedmann und Steinboeck, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 48.
24. Arnheim, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 35.
25. Kutscher, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 36.
26. Lucksch, Verh. d. Kongr. f. innere Medizin. Warschau 1916.
27. Kruse, l. c.
28. Matthes, Münch. med. Wochenschr. Feldärztl. Beil. 1915. Nr. 45 und Verh. d. Kongr. f. innere Med. Warschau 1916.
29. Jos. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 7.
30. Usener, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 29.
31. Singer, Verh. d. Kongr. f. innere Medizin. Warschau 1916.



Die Pathogenese der typischen Krankheitserscheinungen bei Cholera asiatica.

Von

Regimentsarzt i. d. Reserve **Dr. Arno Lehndorff,**

Assistent der med. Klinik R. v. Jaksch in Prag.

Da bei der Cholera asiatica die bisher gemachten Versuche einer ätiologischen Therapie (durch Einführung von Antisepticis per os und per klysma) und die spezifische Therapie (antitoxisches Choleraserum) keinen Erfolg gezeigt haben, ist man heutzutage noch immer auf eine rein symptomatische Behandlung angewiesen. Leider zeigt sich, dass die bisher empfohlenen modernen Behandlungsmethoden nicht imstande sind, die Mortalitätsziffern gegenüber denen aus früheren Zeiten herabzusetzen.

Um aber eine zielbewusste symptomatische Therapie durchführen zu können, ist die richtige Erkenntnis der Pathogenese der Krankheitserscheinungen unerlässlich und es drängt sich der Gedanke auf, ob nicht die Misserfolge der modernen Therapie bei der Cholera asiatica vielleicht auf einer unrichtigen Auffassung der Entstehung der Krankheitssymptome beruhen.

Die Pathogenese des Stadium algidum (stadium asphycticum).

Die Ansicht, die gegenwärtig fast allgemeine Verbreitung gefunden hat, ist die, dass das Hauptmoment für die Entstehung des Symptomenkomplexes im Stadium algidum in einer allgemeinen Wasserverarmung des Körpers und der durch die konsekutive Eindickung des Blutes bewirkten Zirkulationsstörung zu suchen ist.

Die Entstehung dieser Hypothese ist leicht begreiflich. Die auffälligsten Erscheinungen, die beim Aspekt eines Kranken im Stadium algidum in das Auge fallen, die Facies cholerica, der

Elastizitätsverlust der Haut und die Austrocknungserscheinungen an den sichtbaren Schleimhäuten, weisen ja deutlich auf einen Flüssigkeitsverlust der Gewebe hin. Anderseits konnte man theoretisch bei den zahlreichen kopiösen Darmentleerungen und dem massigen Erbrechen, diesen fast ständigen Begleitsymptomen dieses Krankheitsstadiums, eine allgemeine Wasserverarmung des Organismus mit grösster Wahrscheinlichkeit voraussetzen. Das Sinken des arteriellen Druckes bis zur vollständigen Pulslosigkeit, die Herzschwäche, die Zyanose, die Anurie, die hochgradige Abnahme des Turgors der Haut, alle diese Kardinalsymptome des Stadium algidum werden als Folge der durch die bedeutenden Flüssigkeitsverluste bewirkten Zirkulationsstörung aufgefasst.

Schädigungen des Organismus durch Toxine (Endotoxine) der Bakterien im Stadium algidum werden, obzwar ihre Bedeutung seit Robert Koch nicht verkannt wird, von der Mehrheit der Autoren doch nur als Nebenmoment aufgefasst und vorwiegend nur zur Erklärung einzelner Symptome herangezogen, so der exzessiven Herzschwäche, der Muskelkrämpfe, der subnormalen Temperaturen (durch Lähmung des Wärmeregulierungszentrum). Auch der pathologische Sektionsbefund der Choleraniere wurde vielfach als Ausdruck einer toxischen Nephritis gedeutet.

Die von Emmerich aufgestellte Hypothese, dass die Cholera eine Nitritvergiftung sei, indem die Cholerabazillen im Darme die durch die Nahrung aufgenommenen Nitrate in Nitrite verwandeln, wurde schon seinerzeit widerlegt[1]) und hat gegenwärtig kaum Verbreitung gefunden.

Also die allgemeine Wasserverarmung des Körpers und die Eindickung des Blutes soll die Hauptursache für die Entstehung des typischen Symptomenkomplexes im Stadium algidum sein. Diese Hypothese fand eine mächtige Stütze seit der Einführung der Kochsalzlösungsinfusionen in die Therapie der Cholera durch zahlreiche, geradezu enthusiastische Berichte über Erfolge bei dieser Behandlungsart. Denn so wäre ex juvantibus die Richtigkeit der Theorie bestätigt worden. Diese Berichte haben ja auch dazu geführt, dass man heutzutage die Kochsalzinfusionen als die Therapie par excellence im akuten Choleraanfall ansieht. Aber schon damals hätten die hohen Mortalitätsziffern in den zahlreichen Statistiken, die über die mit Infusionen behandelten Fälle veröffentlicht wurden, auffallen sollen. Merkwürdigerweise wurde auf diese doch so massgebenden Daten nicht sehr geachtet. Ich ziehe nur ein Beispiel heraus! Von 1659 Kranken, die im

[1]) Hymons van Bergh und Grutterink, Berl. klin. Wochenschr 1909. 45. 2008. — Biberfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1913. 10. 451 (Ref.) u. a.



Jahre 1892 in Hamburg mit intravenösen Kochsalzinfusionen behandelt wurden, starben nach Sick 1277 [1]), also fast 77%. Die Mortalität war also bedeutend höher als die Durchschnittsmortalität in den Epidemien vor Einführung dieser Therapie!

Während meiner ärztlichen Tätigkeit bei einem auf dem nördlichen Kriegsschauplatze als mobiles Epidemiespital in Verwendung stehenden Feldspital hatte ich Gelegenheit, eine grössere Anzahl von Cholerakranken (im ganzen 131 Fälle) zu behandeln und dauernd zu beobachten. Die Epidemie zeigte einen sehr malignen Charakter. Mit wenigen Ausnahmen boten alle Kranken bei der Aufnahme die charakteristischen Symptome des schweren Stad. algidum dar.

Von den Erfahrungen, die ich bei der Behandlung dieser gefahrvollen Krankheitsperiode gemacht habe, war für mich die überraschendste das vollständige Versagen der Kochsalzinfusionstherapie. Nach wiederholten, reichlichen, subkutanen Infusionen einer hypertonischen (1,4%igen) Kochsalzlösung sah ich in keinem Falle einen nennenswerten, auch nur kurzdauernden Erfolg eintreten, den ich auf diese Behandlungsmethode hätte zurückführen können. Ich stehe mit dieser Erfahrung nicht ganz allein da. Auch von anderer Seite wurde über Misserfolge der Infusionstherapie berichtet. Übrigens sprechen die vorhin erwähnten statistischen Daten von Sick eine deutliche Sprache!

Dieses vollständige Versagen der Infusionstherapie hat mich im Vereine mit klinischen Erfahrungen und theoretischen Erwägungen zu der Überzeugung gebracht, dass die Ursache des Symptomenkomplexes des Stadium algidum entweder gar nicht oder nur zum geringsten Teile in einer allgemeinen Wasserverarmung des Körpers zu suchen ist.

Gerade die schwersten Formen des Stadium algidum habe ich oft nur wenige Stunden nach dem ganz akuten Beginn der Erkrankung voll entwickelt gefunden. Solche Kranke hatten oft nur spärliche oder gar keine Diarrhöen. Bei solchen Fällen von „Cholera sicca" ergibt wohl die Sektion bisweilen die Anwesenheit von reichlichen Mengen von flüssigem Darminhalt und man kann sich ja vorstellen, dass es infolge einer Darmlähmung zu keiner Stuhlentleerung gekommen war. Es liegen aber auch Sektionsbefunde vor, wo auch bei unter den Erscheinungen der Cholera sicca Verstorbenen der Darm fast leer gefunden wurde. Da sich unter solchen Umständen wohl kaum erklären liesse, bei welcher Gelegenheit denn diese Kranken einen grösseren

[1]) Zit. nach Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. S. 518.



Flüssigkeitsverlust erlitten haben könnten, so muss als erwiesen angesehen werden, dass auch eine schwere Form des Stadium algidum *ohne besondere allgemeine Wasserverarmung des Organismus entstehen kann.*

Anderseits kann ein Kranker, wenn er ein schweres Stadium algidum überwunden hat, wie ich gesehen habe, ganz überraschend schnell in die Rekonvaleszenz eintreten [1]).

Aber auch, wenn sich an das Stadium algidum im Verlaufe von wenigen Tagen die zweite verhängnisvolle Krankheitsperiode, das Choleratyphoid, anschliesst, sind die Veränderungen am Zirkulationsapparat immer *höchst auffällig.* Der Puls wird wieder deutlich fühlbar, bisweilen sogar gespannt, die Zyanose macht einer hochroten Färbung Platz, die Temperatur erhebt sich zumindestens über die subnormalen Werte [2]) und was das Merkwürdigste ist, *der Turgor der Haut stellt sich ganz von selbst wieder her.* Jetzt musste ich mir wieder die Frage vorlegen: Wo haben denn diese Patienten die Gelegenheit gehabt, den supponierten starken Flüssigkeitsverlust wieder zu ersetzen? Doch kaum per os! Denn ein schwer Cholerakranker kann nicht viel trinken. Und die Diarrhöen und das Erbrechen dauern auch in diesem Stadium sehr oft weiter fort. *Es können also die Kardinalsymptome des Stadium algidum auch ohne Flüssigkeitszufuhr und bei weiterbestehender allgemeiner Wasserverarmung des Körpers spontan wieder verschwinden* [3]).

Mehrfach wurde der Versuch gemacht, durch *chemische* Untersuchungen die Wasserverarmung und Eindickung des Blutes im Stadium algidum nachzuweisen. Aus den Untersuchungen von C. A. *Schmidt* [4]) geht hervor, dass in einigen Fällen der Trockenrückstand des Blutes *sogar geringer* war als in der Norm,

[1]) Über solche plötzliche Besserungen nach dem Stadium algidum berichtet auch *Hesse* aus *Sofia* (zit. nach *Jochmann*, Lehrb. d. Infektionskrankh. S. 507).

[2]) Ich will hier als Merkwürdigkeit erwähnen, dass ich im Feldspital bei keinem Fall von typischem Choleratyphoid *höhere* Fiebergrade der Hauttemperatur gefunden habe.

[3]) Ausgenommen erscheint bloss das Symptom der Verminderung der Harnabsonderung. Dieses ist aber auch bei dem nicht mit echten urämischen Symptomen komplizierten Choleratyphoid durch die im vorausgegangenen Stadium algidum durch die Zirkulationsstörung gesetzte Nierenschädigung (Choleraniere) zwanglos zu erklären.

[4]) Es stand mir bloss die von *Biernacki* (Deutsche med. Wochenschr. 1895. 48. 795) zitierte Tabelle zur Verfügung.

besonders wenn man die von R. v. Jaksch[1]) für den normalen Menschen gefundenen Werte zum Vergleich heranzieht (22,67 %). Auch die Zahlen für die spezifischen Gewichte bewegen sich zum Teil ganz in der Nähe der normalen Werte. Es scheint daraus hervorzugehen, dass in Fällen von Stadium algidum eine höhergradige Eindickung des Blutes zum mindesten kein konstanter Befund ist.

In dem Berichte über seine Erfahrungen bei 300 Autopsien aus der grossen Choleraepidemie in Hamburg sagt Simmonds[2]):

„Überhaupt, das muss ich eingestehen, habe ich an dem Blute der Cholerakranken nichts Abnormes entdecken können, und so oft ich auch bei der Sektion der im Anfall Verstorbenen das Blut verschiedener Körperabschnitte betrachtete, nie konnte ich mich von einer durch das Auge erkennbaren Eindickung desselben überzeugen."

Andere Autoren haben allerdings das Blut der Choleraleichen oft auffällig dunkel gefärbt, „heidelbeerartig" und wie eingedickt gefunden. Die dunkle Färbung könnte aber zum Teil durch die Kohlensäureüberladung und Sauerstoffverarmung, die Konsistenzänderung vielleicht teilweise durch Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung (welche ja aus den Untersuchungen von C. A. Schmidt hervorgehen) bedingt sein.

Biernacki[3]) hat beim Stadium algidum eine Vermehrung der Zahl der Erythrozyten im Blute festgestellt, was von mehreren Seiten als Beweis für die allgemeine Konzentration des Blutes aufgefasst wurde. Da er aber das Blut aus der Fingerbeere entnommen hat, wäre sein Befund höchstens für eine lokale Eindickung des Blutes in den Hautgefässen beweisend. Eine solche lokale Konzentration in diesen Gefässen können wir auch aus Gründen, die ich weiter unten besprechen werde, bei jedem Fall von Stadium algidum voraussetzen. Nach meiner Ansicht sind hier die Verhältnisse der Erythrozytose analoge wie bei der scheinbaren Vermehrung der Erythrozyten beim kurzdauernden Aufenthalt in Höhenregionen (Aufstieg in Luftballonen), die nach dem Abstieg sofort wieder verschwindet, und die nach den Untersuchungen von Henry, Jolly, Lapicque[4]) u. a. sich

[1]) Jaksch, Trockensubstanz = 22,67 %. Zeitschr. f. klin. Med. 23 99. 1893.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1892. 51. 1174.

[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1895. 48. 795.

[4]) Soc. biol. 1904. 23. VII. (Zit. nach Naegeli, Blutkrankheiten. 1912 S. 612.)



nur in den peripheren Gefässen vorfindet, nie aber in den zentralen.

Man könnte sich übrigens auch vorstellen, dass das zirkulierende Blut trotz der Wasserverarmung der umgebenden Gewebe doch einen gewissen Flüssigkeitsgehalt hartnäckig zurückhält, auf welche Möglichkeit Biernacki selbst hinweist. Darin wäre ein Ausgleichsmechanismus zur Erhaltung der Zirkulation zu erblicken. In jüngerer Zeit hat Plehn[1]) diese Ansicht, dass das Blutgefässsystem in ausserordentlichem Grade die Fähigkeit besitzt, unabhängig von dem umgebenden Gewebe, seinen Wassergehalt konstant zu erhalten, zu begründen versucht. Aus dieser Theorie würde sich die für das vorliegende Thema wichtige Schlussfolgerung ergeben, dass wir im Stadium algidum trotz des hochgradigen Flüssigkeitsverlustes des Körpers eine stärkere Eindickung des Blutes a priori überhaupt gar nicht erwarten dürften; damit wären die sonst fast überraschenden Befunde von C. A. Schmidt erklärt.

Schliesslich würde ich es aber auch nicht einmal für ausgeschlossen halten, dass sich im Stadium algidum infolge der immerhin längere Zeit andauernden Herabsetzung des Gasaustausches, die sich ja durch die hochgradige Zyanose genügend kundgibt, eine wahre Polyglobulie entwickeln kann. Der Befund einer Vermehrung der roten Blutkörperchen könnte dann ganz unabhängig von einer Konzentration des Blutes sein. Vorausgesetzt, dass das Knochenmark suffizient geblieben ist, könnte es auch hier eine kompensatorische Mehrarbeit leisten, wie bei der chronischen Dyspnoe und nach dem Anlegen der Kühnschen Saugmaske[2])

Gleichwohl würde ich zugeben, dass in vielen Fällen im Stadium algidum, wo profuse Diarrhöen bestehen, der Organismus in der Tat einen so beträchtlichen allgemeinen Wasserverlust erleidet, dass daraus ein gewisser Grad von allgemeiner Eindickung des Blutes immerhin resultieren könnte. Aber da, wie ich vorhin ausgeführt habe, das ausgeprägte Krankheitsbild des Stadium algidum ohne Wasserverlust auftreten, andererseits ohne Flüssigkeitszufuhr wieder verschwinden kann, so ergibt sich daraus die Notwendigkeit, eine Erklärung dieses Krankheitsbildes mit gänzlicher Ausserachtlassung dieses Momentes zu versuchen.

Der gesamte Symptomenkomplex des Stadium algidum kann nach meiner Ansicht durch eine toxische Läh-

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91.

[2]) Ich verweise hier auf die Theorie von Koranyi zur Erklärung der symptomatischen Polyglobulien.



mung der Vasomotoren allein, vor allem aber des mächtigsten und für die Gesamtzirkulation am einflussreichsten Vasomotor des Körpers, des Splanchnikus, restlos erklärt werden. Sonstige toxische Einwirkungen auf andere Organe üben, glaube ich, in diesem Stadium keinen wesentlichen Einfluss auf das Krankheitsbild aus.

Ein konstanter Sektionsbefund in diesem Stadium ist ja die starke Gefässinjektion des Darmes und des Mesenteriums. Bei der bekannten grossen Kapazität dieses Gefässgebietes müssen daraus die schwersten Folgen für die Allgemeinzirkulation resultieren. Auch wenn wir annehmen, dass der Herzmuskel intakt geblieben ist, so kann er auch bei kräftigster Arbeit das Blut durch die gelähmten, erweiterten Splanchnikusgefässe nicht mit der nötigen Geschwindigkeit hindurchtreiben. Ein sehr beträchtlicher Teil des Blutes wird sich in diesem ausgedehnten Gefässgebiet stauen, der Blutdruck fällt gleichzeitig durch die Gefässlähmung und die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes sinkt auf ein Minimum. Auch damit stehen die Sektionsbefunde im Einklang. Bei im Stadium algidum Verstorbenen findet man nämlich häufig den linken Ventrikel leer und kontrahiert. Gegen den durch die Gefässlähmung stark verminderten Widerstand im Splanchnikusgebiete kann sich das linke Herz abnorm leicht kontrahieren und entleeren. Aber die vis a tergo, das Hauptmoment für die Aufrechterhaltung der Zirkulation, erfährt schon hier in dem Stagnationsgebiet eine so bedeutende Abschwächung, dass als Folge davon dem Herzen zu wenig Blut zugeführt wird, um es wieder genügend zu füllen. Auch der Auskultationsbefund am Herzen (das Leiserwerden des II. Aortatones) entspricht diesen Zirkulationsverhältnissen.

Nun gibt der Körper an der Oberfläche der Haut und an den oberflächlichen Schleimhäuten konstant kleine Mengen von Wärme und Flüssigkeit (durch Verdunstung) an die Umgebung ab. Bei normaler Zirkulation können diese kleinen aber ständigen Verluste immer rasch wieder ersetzt werden, bei der bedeutend verminderten Strömungsgeschwindigkeit im Stadium algidum können sie aber nicht hinreichend schnell ersetzt werden und summieren sich rasch[1]). Daher die lokalen Austrocknungserscheinungen an der Haut und den oberflächlichen Schleimhäuten (die Facies cholerica, die Faltenbildung der Haut, die Vox cholerica usw.). Daher die

[1]) Auch das antagonistische Verhalten der Haut- und Muskelgefässe gegenüber dem Splanchnikusgebiete (Loi de balancement von Dastre und Morat) kann hier von Einfluss sein.



Vermehrung der roten Blutkörperchen in dem der Fingerbeere entnommenen Blutstropfen. Diese lokalen Austrocknungserscheinungen müssten auch auftreten ohne jeden allgemeinen Flüssigkeitsverlust des Körpers. Ihr sonst kaum verständliches Auftreten bei der Cholera sicca ist also hiermit erklärt. Auch die subnormalen Hauttemperaturen sind so erklärlich. Die Hypothese einer toxischen Schädigung des Wärmeregulierungszentrum aufzustellen, wie das allgemein geschieht, erweist sich als überflüssig. Dass die subnormalen Hauttemperaturen nur durch lokale Wärmeverluste an der Oberfläche bedingt sind, dafür sprechen auch die Beobachtungen von Reiche, der im Stadium algidum bei subnormalen Achselhöhlentemperaturen Fiebergrade bis 39° rektal gemessen hat. Auch kann die Cholera mit leichteren Erscheinungen unter dem Bilde einer „Cholerine“ mit Fieber beginnen und dann erst in den typischen Choleraanfall mit subnormalen Temperaturen übergehen. Subnormalen Hauttemperaturen, durch Zirkulationsstörung allein bedingt, begegnen wir überhaupt nicht so selten bei anderen Erkrankungen, z. B. im Kollaps bei Typhus abdominalis usw.

Auch in den Lungen zirkuliert das Blut mit stark verminderter Geschwindigkeit und in geringerer Menge. Dadurch wird natürlich der Gasaustausch hochgradig beeinträchtigt. Damit ist ein weiteres Kardinalsymptom des Stadium algidum, die Zyanose und Dyspnoe, erklärt[1]). Die bekannte Kälte der Exspirationsluft der Kranken lässt sich in analoger Weise deuten, wie die subnormalen Hauttemperaturen.

Alsbald entwickelt sich aber ein Circulus vitiosus, indem auch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Koronargefässen des Herzens vermindert ist und dieses Blut noch überdies sauerstoffarm ist. Auch der Mangel an Nährstoffen im Blute, infolge der bei dem konstanten Erbrechen und den Diarrhöen vollständigen Inanition könnte in Betracht kommen [3]). Da so viele Noxen das Herz treffen, ist es nicht weiter verwunder-

[1]) Die Kohlensäureüberladung kann wieder eine Vermehrung der Viskosität des Blutes herbeiführen, die selbst wieder eine weitere Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit bewirkt.

[2]) Rotky, Zeitschr. f. Heilk. 28. Nr. 11. 1907. Durch CO_2 steigt die Viskosität.

[3]) Auch fehlt dem Herzen der physiologische Kontraktionsreiz der normalen Füllung. Das Herz schlägt hier fast ähnlich wie das überlebende Herz im Langendorfschen Apparat.

lich, wenn alsbald Herzschwäche eintritt [1]). Die Notwendigkeit, überdies noch eine spezifische Einwirkung des Choleragiftes auf das Herz anzunehmen, wie es die meisten Autoren [2]) tun, sehe ich nicht ein. Sonst müsste man doch auch gelegentlich Herzstörungen im Anschluss an geheilte Cholera beobachten, worüber aber bisher nicht berichtet wird.

Die Muskelkrämpfe, die ominösen Wadenkrämpfe z. B., die nach der allgemeinen Ansicht toxischer Natur sind, würde ich als lokale Erstickungskrämpfe, hervorgerufen durch den so stark beeinträchtigten Gasaustausch, wovon die hochgradige Zyanose genügend Zeugnis gibt, zwanglos erklären.

Die Anurie kann schon allein durch das Sinken des arteriellen Druckes erklärt werden. Denn wie experimentell nachgewiesen ist, kann die Niere nur bei einem Minimum von Blutdruck Harn sezernieren. Gewiss ist auch die Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Nieren ein Moment, das auch seinerseits eine Verminderung der Harnmenge herbeiführen kann.

Den konstanten pathologischen Befund, den man bei im Stadium algidum Verstorbenen durch die histologische Untersuchung der Nieren findet, fasst ein Teil der Autoren (Cohnheim, Leyden u. a.) gar nicht als infektiöse Nephritis auf.

Leyden [3]) konnte bei der Choleraniere eine Übereinstimmung mit der infektiösen Nephritis nicht erkennen. Er ist geneigt, die Veränderungen in der Choleraniere von der Zirkulationsstörung infolge der Wasserentziehung herzuleiten. Infolge der Ischämie käme es dann zur Epithelnekrose.

Die Folgen der arteriellen Ischämie wären demnach analoge wie nach der Ligatur der Nierenarterie (Litten). Ich habe zwar die Zirkulationsstörung in den Nieren und die Anurie ohne das Moment der Wasserentziehung erklärt, halte aber die von Leyden gegebene Erklärung des histologischen Befundes der Choleraniere für auch in den Rahmen meiner Hypothese passend. Das Wesentlichste an seiner Theorie ist ja, dass die Nierenaffektion durch eine Zirkulationsstörung bedingt ist.

[1]) Einen exzessiv hohen Grad von Herzschwäche können wir übrigens nicht mit Sicherheit voraussetzen. Die Zirkulationsstörung ist durch die Vasomotorenlähmung bedingt und vielleicht nur zum geringsten Teile und nur sekundär kardialen Ursprungs. Das Leiserwerden des II. Aortatones bis zum vollständigen Verschwinden, wie man es bisweilen findet, wäre nicht beweisend dafür, da es ein reiner Klappenton ist.

[2]) Strümpell, Lehrbuch d. spez. Path. u. Ther. 1902. I. Bd. S. 147. — Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. S. 500 u. a.

[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1892. 50. 1151.



Auch klinische Erfahrungen scheinen darauf hinzudeuten, dass die Cholerainfektion überhaupt keine echte, toxische Nephritis von der Art, wie wir sie bei anderen Infektionskrankheiten[1]) sehen, hervorrufen kann. Eine chronische Nephritis als Nachkrankheit nach Cholera ist kaum noch jemals beobachtet worden.

Es gibt wohl auch Autoren, die die Veränderung an der Choleraniere als Ausdruck einer toxischen Nephritis auffassen. Dass aber die Anürie im Stadium algidum nicht durch eine Nephritis hervorgerufen wird, das ist wohl ganz klar. Denn eine so foudroyante Nephritis, die in wenigen Stunden schon zur absoluten Anurie führt, die kann nicht wenige Tage darauf spurlos verschwinden.

Die Stauung in den Eingeweidegefässen vermehrt natürlich die Transsudation in den Darm. Es ist nicht die Verstärkung der Diarrhöen, die das Stadium algidum herbeiführt, sondern das Umgekehrte ist der Fall. Die charakteristischen reiswasserähnlichen Stühle würde ich nicht durch eine Verdünnung der Galle im Darm durch die beigemischten grossen Transsudatmassen, sondern durch eine Verminderung der Gallensekretion aus analogen hämodynamischen Gründen, wie die Anurie erklären. Bei den Sektionen findet man ja häufig die Gallenblase nur wenig gefüllt, den Ductus choledochus verstopft.

Der kalte, klebrige Schweiss, der so häufig die Haut der Kranken bedeckt, wird wahrscheinlich durch die Kohlensäureüberladung des Blutes hervorgerufen; er entspricht dem „Todesschweiss“ in der Agonie bei vielen Krankheiten.

Dieses Darniederliegen der Zirkulation muss aber auch die Abwehr des Organismus gegen die Infektion beeinträchtigen, weil es die Bildung der Antikörper und ihre Verteilung an den Ort der Infektion verzögert. Vielleicht ist auch deshalb die Prognose so ungünstig.

Es war also möglich, die Genese aller Kardinalsymptome des Stadium algidum durch toxische Vasomotorenlähmung allein zu erklären. Vollends entbehrlich zur Erklärung der Pathogenese erwies sich das Moment der Wasserverarmung. Sonstige toxische Schädigung anderer Zentren und Organe als wesentliches Moment der Pathogenese anzusehen, wie das vielfach geschieht, ergab sich für mich keine Notwendigkeit.

[1]) Bei Diphtherie z. B., die, obwohl Conradi Diphtheriebazillen im Harn nachgewiesen hat, doch meistens noch immer als lokale Infektionskrankheit aufgefasst wird.

Nur die Aufstellung der Hypothese einer zentralen Vasomotorenlähmung durch die Toxine (Endotoxine) der Bakterien halte ich für unumgänglich.

Otto Müller hat in jüngster Zeit in seiner Mitteilung über „Injektionen mit Hypophysisextrakt und Gelatine gegen Cholera"[1]) bei der Begründung der von ihm vorgeschlagenen Behandlungsmethode eine ähnliche Ansicht über die Entstehung des Stadium algidum ausgesprochen. Auch er hält die Splanchnikuslähmung für das wichtigste Moment. Doch will er die Lähmung der Darmgefässe ohne allgemeine Toxinwirkung durch die lokale Wirkung der Bakterien auf den Darm erklären. Er nimmt an, dass die pathologischen Verhältnisse bei Cholera asiatica prinzipiell dieselben sind, wie bei durch andere Erreger hervorgerufenen Enteritiden und nur graduelle Unterschiede bestehen.

„Wir müssen also", sagt er, „an der Vorstellung festhalten, dass die Cholera mit einer solchen Hyperämie des Darmes einhergeht, wie keine andere Enteritis, und dass diese Hyperämie als solche auch ohne[2]) Hinzutreten einer Intoxikation wohl imstande ist, die erwähnten Allgemeinsymptome zu bewirken."

Nach meiner Ansicht könnte man aber durch die lokale Hyperämie des Darmes allein (bei jedem banalen Darmkatarrh können wir eine solche voraussetzen), auch wenn wir uns der grossen Kapazität dieses Gefässgebietes voll bewusst sind, doch nie erklären, warum in den Fällen von Cholera siderans, wie ich ja auch selbst gesehen habe, fast blitzartig sich das Stadium algidum entwickelt, und warum in anderen Fällen die Zirkulationsstörung manchmal wieder so rasch schwindet. Denn die Entzündungserscheinungen am Darm, die zur Hyperämie führen, auch wenn sie sehr heftiger Natur sein mögen, können sich doch nur schrittweise entwickeln und auch nur graduell abklingen. Das typische Stadium algidum dauert kaum länger als zwei Tage; wenn der Kranke dann nicht zum Exitus kommt, tritt nach dieser Zeit unbedingt spontan ein Umschwung in den Zirkulationsverhältnissen ein. Die katarrhalischen Entzündungserscheinungen am Darm, die Diarrhöen und das Erbrechen, können aber noch viel länger andauern, die Vibrionen sind in der Regel 8 Tage lang im Stuhle nachweisbar.

Und dann verfügt der Organismus auch über ganz bewunderungswürdige vasomotorische Ausgleichsmechanismen, um auch bei einer Gefässerweiterung in einem ausgedehnten Gefässgebiet

[1]) Wiener med. Wochenschr. 1916. S. 300.

[2]) Von mir gesperrt gedruckt.



den Blutdruck und die Zirkulation aufrecht zu erhalten. Im Tierexperiment fand ich bei einem Hund nach doppelseitiger Durchschneidung des Splanchnicus major noch einen Blutdruck von 80 mm Hg, bei einem anderen nach vollständiger Durchtrennung des Halsmarkes noch einen Blutdruck von 84 mm Hg[1]).

Gerade dieses Versagen der hämodynamischen Regulierungsvorrichtungen im Stadium algidum spricht deutlich für eine toxische zentrale Vasomotorenlähmung.

Noch eine eigene klinische Erfahrung möchte ich zur Unterstützung meiner Hypothese heranführen. Ich sah das Stadium algidum in seiner klassischen, ausgeprägtesten Form nur bei jugendlichen, kräftigen Individuen auftreten, bei denen wir eine lebhaftere Erregbarkeit der Vasomotoren voraussetzen können. Bei den Kranken in höherem Alter war das Stadium algidum nur angedeutet, die Krankheit verlief, auch wenn sie mit dem Tode endete, mehr schleichend, unter dem Bilde von protrahierten Diarrhöen (ohne reiswasserähnliche Stühle).

Ich hatte überhaupt den Eindruck, dass vielleicht aus diesem Grunde ein höheres Lebensalter die Prognose bei Cholera asiatica nicht in so hohem Grade verschlechtert, wie bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. Fleckfieber und Typhus abdominalis usw. Bei zwei Familien sah ich die in höherem Lebensalter stehenden Mütter von schwächlicherer Konstitution nach mehrtägigen schweren Choleradiarrhöen davonkommen, ihre im blühendsten Lebensalter stehenden, kräftig gebauten Kinder aber im typischen Stadium algidum zugrunde gehen.

Auch meine therapeutischen Erfahrungen haben mich in dieser Auffassung der Pathogenese des Stadium algidum bestärkt.

Wie schon oben erwähnt, habe ich von Kochsalzinfusionen nie einen Erfolg gesehen. Bei den oben geschilderten Zirkulationsverhältnissen ist es auch ganz klar, warum sie gar keinen Erfolg haben können, obzwar es sicherlich in vielen Fällen zu einer höhergradigen Wasserverarmung des Organismus kommt. Denn die zugeführte Flüssigkeitsmenge staut sich doch nur in den gelähmten Splanchnikusgefässen und vermehrt nur die Transsudation in den Darm. In mehreren Fällen konnte ich auch im unmittelbaren Anschluss an reichliche Kochsalzinfusionen eine auffällige Vermehrung der Diarrhöen feststellen.

Hier zeigt sich ganz in die Augen springend, von welch hoher praktischer Bedeutung die richtige Auffassung der Pathogenese der Krankheitserscheinungen ist, denn nur sie allein kann den richtigen Fingerzeig für die Einleitung der Therapie geben und schädliches Experimentieren vermeiden lassen. Ich stehe nicht an, die reichlichen intravenösen Kochsalzinfusionen,

[1]) Lehndorff, Archiv f. Anatom. u. Physiol. 1908. S. 363.



[illegible] Stadium algidum [illegible] Darm [illegible] wieder [illegible] Ver-[illegible]

Die Medikamente, [illegible] Zirkulation [illegible] musste ich [illegible] Ver-[illegible] Ich habe Ol. camphor. [illegible] und Digalen 3mal täglich 2,0 ccm [illegible]

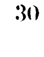
Von allen diesen Tonizis sah ich nur vom Digalen, wenn auch leider nicht in jedem Falle, einen ausgesprochenen Effekt. Besonders auffällig war die Wirkung auf die Harnsekretion. Die günstige Wirkung auf die Zirkulation ist auch leicht begreiflich, denn wie Gottlieb nachgewiesen hat, steigern die Digitaliskörper den Tonus im Splanchnikusgebiet. Das Koffein kann als Nervengift den Gefässtonus nur auf dem Wege einer Erregung der Vasomotoren verstärken und ich habe ja eine Lähmung der Vasomotoren durch die Bakteriengifte angenommen. Von Adrenalin konnte ich a priori eine Dauerwirkung nicht erwarten, da, wie das Tierexperiment auch zeigt, auf das nur kurzdauernde Stadium der Gefässkontraktion ein desto längeres, bedrohliches der Gefässerschlaffung folgt.

In der Vasomotorenlähmung müssen wir also die charakteristische, frühzeitige, spezifische Wirkung des Choleragiftes sehen, die, mit einer im Vergleiche zu anderen Infektionskrankheiten seltenen Intensität einsetzend, die fast singuläre Eigentümlichkeit des Krankheitsbildes (Beginn ohne Fieber usw.) bewirkt.

Die Pathogenese des Choleratyphoid (Stadium comatosum).

Der auffällige Unterschied der Krankheitsbilder des Stadium algidum und des Choleratyphoid hat die meisten Autoren veranlasst, das Choleratyphoid als gar nicht zu der eigentlichen Choleraerkrankung gehörig, sondern als Nachkrankheit oder Komplikation aufzufassen.

Ein Teil der Autoren hielt es für den klinischen Ausdruck einer Urämie (Frerichs); Liebermeister u. a. behandeln es unter den Nachkrankheiten; Strümpell hält das Choleratyphoid „für eine sekundäre, durch den Choleraprozess als solchen nicht verursachte, sondern veranlasste Erkrankung“.





Dass das unkomplizierte, typische Choleratyphoid mit seinem wohlcharakterisierten Symptomenkomplex, wie er sich kaum bei einer anderen Erkrankung findet, mit dem Fieber und dem häufigen Auftreten von Exanthemen, nur auf Urämie beruhen soll, ist nicht wahrscheinlich. Schon das Fehlen von bei echter Urämie fast konstanter Symptome wie Muskelzuckungen, Krämpfe, Amaurose und Veränderungen des Augenhintergrundes spricht dagegen. Aus den schon im vorigen Kapitel angeführten Gründen erscheint es mehr als zweifelhaft, ob die Cholerainfektion überhaupt eine echte toxische Nephritis hervorrufen kann. Wie ebenfalls erwähnt, halten mehrere Autoren (darunter Leyden) den histologischen Befund der Choleraniere nicht für den Ausdruck einer toxischen Nephritis.

Die Mehrzahl der Autoren ist gegenwärtig wenigstens darüber einig, dass das Choleratyphoid durch toxische Einflüsse zustande kommt.

Allerdings erscheint es bisher sehr merkwürdig, dass ein und dasselbe Gift zwei äusserlich so verschiedenartige Krankheitsbilder hervorbringen kann, wie das Stadium algidum und das Choleratyphoid. Die Hypothese aufzustellen, dass das Choleragift auch aus zwei, zeitlich verschieden einwirkenden Komponenten besteht, wie es Ehrlich bei der Diphtherie angenommen hat, einem Toxin und einem Toxon (das die Spätlähmungen hervorruft), habe ich aber doch nicht gewagt.

Erwägen wir vorerst, welche wesentlichen Veränderungen beim Übergang aus dem Stadium algidum in das Stadium comatosum durch die klinische Beobachtung nachweisbar sind! Die auffälligsten Veränderungen betreffen wohl den Zirkulationsapparat. Die Zyanose ist verschwunden, die Herztätigkeit wieder kräftig, der Puls gut fühlbar und der normale Turgor der Haut wieder hergestellt. Dieser erstaunliche Aufschwung in der Zirkulation ist nicht etwa durch Ersatz der im Stadium algidum verloren gegangenen Flüssigkeitsmenge bewirkt, denn wie ich schon oben ausgeführt habe, haben die meisten Kranken keine Gelegenheit dazu. Und häufig dauern auch im Choleratyphoid die Diarrhöen weiter. Aber wir müssen als sicher annehmen, dass der Organismus in diesem Stadium die toxische Lähmung der Vasomotoren überwunden hat. Sowie sich als Folge davon der Tonus im Splanchnikusgebiete wieder herstellt, wird das in diesem Gebiete stagnierende Blut umgelagert und wieder an die Peripherie des Körpers getrieben und so normale Zirkulationsverhältnisse ermöglicht.



In dem so lange ischämisch gewesenen Gefässgebiete der Peripherie kommt es nach dem Wiedereinströmen des Blutes vielleicht sogar zu einer reaktiven Steigerung des Gefässtonus, analog wie nach der Lösung einer experimentellen Arterienligatur. Auch in den Nierengefässen könnten wir ähnliche Reaktionen voraussetzen. Das würde die im Choleratyphoid bisweilen beobachtete Spannung des Pulses erklären.

Das Fieber[1]) würde ich nicht als im Choleratyphoid neu hinzugetretenes Symptom auffassen, da wir ja wissen, dass auch im Stadium algidum bei rektaler Messung Fiebergrade konstatiert werden können. Aber erst im Choleratyphoid ist der Körper durch die Wiederherstellung der Zirkulation wieder in der Lage, auch an der Hautoberfläche hohe Temperaturen aufrecht erhalten zu können.

Einer Erklärung bedürfen nur noch mehr die schwere Benommenheit des Sensoriums, dem das Stadium seinen Namen verdankt, und das häufige Auftreten von Exanthemen. Aus der Literatur könnte man entnehmen, dass Choleraexantheme nur beim Choleratyphoid beobachtet werden können. Ich habe aber in unserem Feldspital Choleraexantheme auch bei Kranken gesehen, die zwar ein schweres Stadium algidum überstanden hatten, sich aber bereits in vollständiger Rekonvaleszenz befanden und auch sonst kein einziges Symptom des Choleratyphoid darboten. Im Stuhle waren auch keine Vibrionen mehr nachweisbar. Choleraexantheme sind also für das Choleratyphoid nicht charakteristisch[2])

Jochmann[3]) rechnet das Choleraexanthem zu den toxischen Überempfindlichkeitserythemen, ja, veranlasst durch das gleichzeitige Auftreten von Erythemen und allgemeinen Vergiftungserscheinungen will er auch alle übrigen Symptome des Choleratyphoid als toxische Überempfindlichkeitsreaktionen deuten.

Er nimmt an, dass der Organismus während des asphyktischen Stadiums durch den fortwährenden Zerfall von Choleravibrionen und das dadurch bedingte Freiwerden von Endotoxinen überempfindlich geworden sei. Um die kritische Zeit sei die Produktion

[1]) Nach meinen Erfahrungen scheint es übrigens durchaus nicht konstant zu sein.

[2]) Choleraexantheme habe ich überhaupt sehr häufig beobachtet. Ich fand sie bei fast 30% der Kranken, die die zweite Krankheitswoche erlebten, aber nur bei solchen, die ein schweres Stadium algidum durchgemacht hatten. Man muss oft sorgfältig danach fahnden, um eine nur rudimentäre Ausbreitung an der Ellenbeuge oder am Gesäss nicht zu übersehen.

[3]) Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten. S. 509.

der Lysine so stark geworden[1]) dass dadurch plötzlich eine grosse Menge Endotoxine aus den noch vorhandenen Choleravibrionen freigemacht würden, die in dem jetzt überempfindlichen Organismus schwere toxische Überempfindlichkeitserscheinungen verursachen.

Jochmann wurde zur Aufstellung dieser gewiss sehr geistvollen Hypothese vor allem durch das gleichzeitige Auftreten von Choleraexanthemen, die er mit den Serumexanthemen vergleicht, und von allgemeinen Vergiftungserscheinungen veranlasst. Aber wie schon vorher erwähnt, geht aus meinen Erfahrungen hervor, dass das Auftreten von Exanthemen gar nicht an das Stadium comatosum gebunden ist.

Dann vermisse ich eine Erklärung, warum denn zur kritischen Zeit die Produktion der Bakteriolysine so stark geworden sei.

Weiters ist auch durch seine Theorie die jedenfalls feststehende Tatsache nicht erklärt, dass die Entwickelung eines typischen Choleratyphoids an das Vorhergehen eines ausgesprochenen schweren Stadium algidum gebunden ist. Aus einer leichteren Cholerine und dem immerhin schweren Krankheitsbild der protrahierten heftigen Choleradiarrhöen entwickeln sich nie die von ihm als Überempfindlichkeitsreaktion gedeuteten Erscheinungen. Und gerade bei diesen letzteren Erkrankungsformen, bei denen die Zirkulation weniger leidet als im typischen Stadium algidum, könnte man doch eher annehmen, dass sich gelegentlich eine Überempfindlichkeit entwickeln kann. Ganz im Gegensatz zu Jochmann, glaube ich, dass gerade im Stadium algidum die Möglichkeit für den Organismus, überempfindlich zu werden, in einer ganz besonderen Weise eingeschränkt ist.

Denn die Cholera ist ja nur eine lokale Infektionskrankheit. Bei der charakteristischen Zirkulationsstörung im Stadium algidum werden die Endotoxine, die aus dem Zerfall der auf den Darmtrakt beschränkten Bakterien stammen, durch die Stagnation im Splanchnikusgebiete aus der allgemeinen Zirkulation ferngehalten. Daher müsste man doch voraussetzen, dass bei der Krankheitsform des Stadium algidum weniger Antikörper gebildet werden, als bei einer leichteren Form der Krankheit, wo die Zirkulationsverhältnisse günstigere sind. Ich habe ja im vorigen Kapitel die schlechte Prognose des Stadium algidum zum Teil auf diese Störung der Autoimmunisierung zurückgeführt.

[1]) Von mir gesperrt gedruckt.



Ich möchte versuchen, die Pathogenese des Choleratyphoids einfacher zu erklären. Wie ich vorhin gesagt habe, werden die Endotoxine, die im Splanchnikusgebiete wegen der Nähe der Infektionsstätte am reichlichsten vorhanden sein müssen, im Stadium algidum durch die charakteristische Zirkulationsstörung von der allgemeinen Zirkulation ferngehalten. Deshalb treten im Stadium algidum die allgemeinen Vergiftungserscheinungen in auffälligem Grade zurück. Darauf beruht zum Beispiel das häufige Freibleiben des Sensoriums trotz schwerster Krankheitssymptome. Stellt sich aber nach Überwindung des Stadium algidum der Tonus in den Eingeweidegefässen wieder her, so wird das Blut, das sich dort in der nächsten Nähe des Infektionsherdes gestaut hatte, und infolgedessen mit Endotoxinen überladen ist, plötzlich an die Peripherie getrieben und in die allgemeine Zirkulation gebracht. Dieser Vorgang, der mit einer Autotransfusion zu vergleichen ist, zeigt sich wohl von günstiger Einwirkung auf die Zirkulation, bringt aber als ungünstige Folgeerscheinung eine plötzliche Einschwemmung von massenhaften Toxinen in die allgemeine Zirkulation mit sich. Und jetzt erst können die allgemeinen Vergiftungserscheinungen, die Benommenheit des Sensoriums, das Fieber, die Exantheme usw. voll in Erscheinung treten. Die ischämische Schädigung der Organe im vorhergegangenen Stadium, und die Plötzlichkeit des Eindringens sowie die grosse Menge der Toxine verstärken zweifellos die Vergiftungserscheinungen. Auch die ischämische Nierenschädigung (Choleraniere!) spielt jedenfalls dabei eine Rolle; darauf deutet die in diesem Stadium beobachtete Albuminurie hin.

Trotz der Divergenz in den klinischen Symptomen mit dem vorhergegangenen Stadium algidum ist also das Choleratyphoid nicht etwa als Nachkrankheit oder Komplikation, sondern als noch zur eigentlichen Choleraerkrankung dazugehörig aufzufassen und am besten als II. Krankheitsperiode zu bezeichnen.

Die Periode der prämonitorischen Diarrhöen, die dem Stadium algidum übrigens durchaus nicht konstant vorangehen[1]), könnte man füglich Prodromalstadium[2]) nennen.

---

[1]) Bei den von mir beobachteten Fällen trat das Stadium algidum in der Regel unvermittelt auf ohne prämonitorische Diarrhöen.

[2]) Ich ziehe hier den Ausdruck Prodomalstadium der Bezeichnung Initialstadium mit Absicht vor. Denn nicht die Diarrhöen, die bei



Das Auftreten von Choleraexanthemen wäre ganz zwanglos zu erklären. In die Gefässe der Haut, die im Stadium algidum dauernd ischämisch war, und nur in geringem Ausmasse mit den Toxinen in Berührung gekommen war, dringt plötzlich ein starker Zufluss toxinreichen Blutes und die entzündliche Reaktion der Haut auf diese Toxine führt zu dem Erythem, das für sich genau so entsteht wie andere bakteriotoxische Erytheme. Gelegentlich zeigt sich die Haut hier empfindlicher wie das Nervensystem und die anderen Organe, daher das Auftreten von Choleraexanthemen in der Rekonvaleszenz ohne Choleratyphoid.

Ich möchte hier noch ein Bedenken, das mir in bezug auf die Deutung der Choleraexantheme aufgetaucht ist, nicht verschweigen. Es erscheint mir nämlich zweifelhaft, ob wir überhaupt berechtigt sind, jedes Erythem bei Cholerakranken als spezifisches, durch Choleratoxine (Endotoxine) verursachtes aufzufassen. Es könnte doch z. B. die durch den Choleraprozess stark lädierte Darmschleimhaut andere Giftstoffe passieren und zur Resorption gelangen lassen, die sie sonst zurückhält. So könnten schliesslich auch die urtikariellen Choleraexantheme entstehen.

Vielleicht handelt es sich manchmal überhaupt nicht um ein toxisches Erythem. Im Stadium algidum befinden sich mit Ausnahme des Splanchnikusgebietes fast alle Organe in einem Zustand der Ischämie. Bei längerem Bestehen desselben können sowohl die Organe als auch deren Gefässe geschädigt werden. So lässt sich ja der pathologische Befund der Choleraniere erklären, darauf beruhen wahrscheinlich auch eine Reihe von Komplikationen, die man bei Cholera bisweilen auftreten sieht. In der Haut liegt die Zirkulation ganz besonders darnieder. Es wäre nicht sehr verwunderlich, wenn auch die Haut und deren Gefässe geschädigt würden. Eine so leichte Veränderung, die bloss zum Auftreten eines Erythems führt, wäre doch keine so auffällige Folgeerscheinung. Ich fand bei Kranken nach dem Stadium algidum vielfach Hautaffektionen, zirkumskripte Hautgangräne, Eiterungen usw. Auch zeigte die Haut der Rekonvaleszenten häufig eine starke Schuppung, was auch auf eine Alteration der Haut hinweisen würde. Man sieht alle möglichen Varietäten von Choleraexanthemen; vielleicht sind sie auch gar nicht einheitlicher Genese.

Zusammenfassung.

Kurz skizziert wäre also der Ablauf der Krankheitserscheinungen in einem typischen Falle von Cholera asiatica folgendermassen zu erklären:

Im **Prodromalstadium** (prämonitorische Diarrhöen) äussert sich bloss die lokale Reizwirkung der im Darme angesiedelten Bakterien.

einem jeden banalen Darmkatarrh vorkommen, sondern die toxische Vasomotorenlähmung ist die frühzeitigste charakteristische Wirkung des Choleragiftes, und diese tritt erst im Stadium algidum auf.



In der **I. Krankheitsperiode** (Stadium algidum, Stadium asphycticum) tritt die für das Choleragift spezifische schwere Vasomotorenlähmung vorwiegend im Gebiete des Splanchnikus auf. Durch die resultierende charakteristische Zirkulationsstörung entsteht der Symptomenkomplex dieses Stadiums, wird anderseits aber die Weiterverbreitung der Endotoxine in die allgemeine Zirkulation verzögert; daher treten die allgemeinen Vergiftungserscheinungen zurück.

In der **II. Krankheitsperiode** (Choleratyphoid, Stadium comatosum) ist die Zirkulationsstörung behoben, aber eben dadurch kommt es zur plötzlichen Einschwemmung grosser Mengen von Endo-Toxinen aus dem Splanchnikusgebiet in die allgemeine Zirkulation. Daher treten jetzt die allgemeinen Vergiftungserscheinungen stark hervor.

Ein atypischer Verlauf der Erkrankung liesse sich wie in der Folge erklären:

Hat der Organismus schon in einem früheren Stadium Gelegenheit gehabt, sich hinreichend zu immunisieren, dann kann naturgemäss die II. Krankheitsperiode fehlen.

Bei den unter dem Bilde einfacher Choleradiarrhöen verlaufenden leichteren Erkrankungsformen ist es eben zu keiner stärkeren Vasomotorenlähmung gekommen.



Berichtigung.

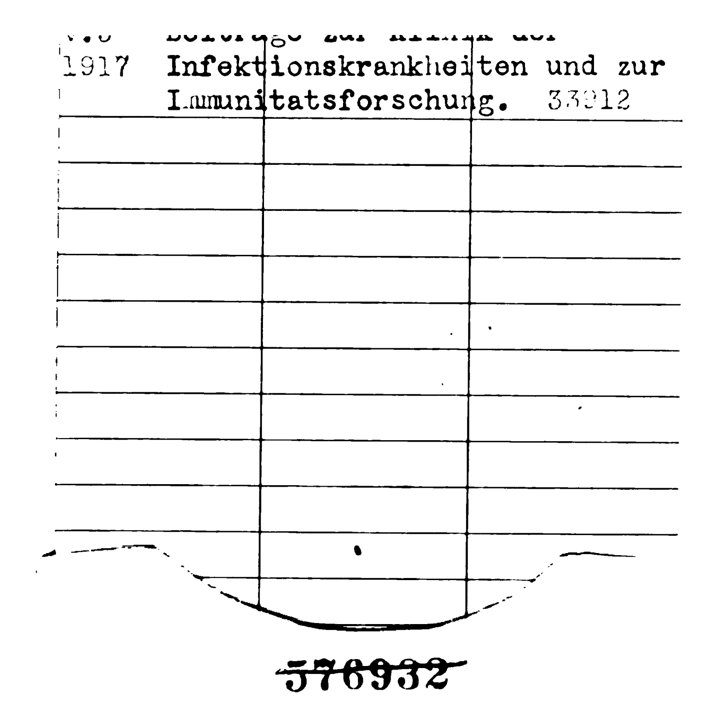
Zu der Arbeit von Barrenscheen und Kyrle: Zur Epidemiologie des Typhus abdominalis.

In unserer Arbeit „Zur Epidemiologie des Typhus abdominalis“ (diese Beiträge Bd. V, H. 2) sind durch ein Versehen in Abbildung Nr. 3 die Überschriften „erkrankte Kinder“ und „erkrankte Erwachsene“ vertauscht, ein Fehler, der bei der Durchsicht des Textes sofort auffallen muss und den wir hiermit richtigstellen.



Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg.


Digitized by Google






Digitized by Google



